

11ª Edição

CURRENT

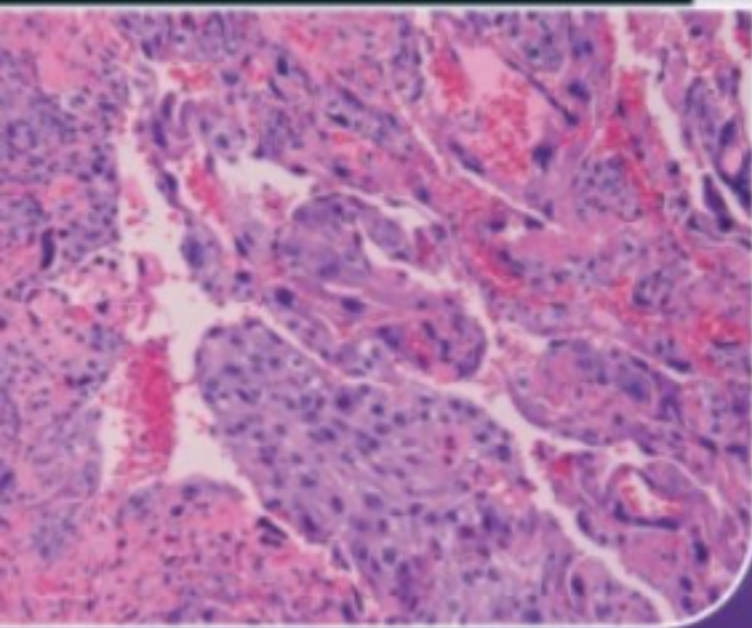
Diagnóstico e Tratamento

ALAN H. DECHERNEY

LAUREN NATHAN

NERI LAUFER

ASHLEY S. ROMAN



GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

**Mc
Graw
Hill**
Education



LANGE®

Um livro médico LANGE

CURRENT

Diagnóstico e Tratamento

GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

11ª EDIÇÃO

Alan H. DeCherney, MD

Chief, Reproductive Biology and Medicine Branch
National Institute of Child Health and
Human Development
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Lauren Nathan, MD

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
The David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California

Neri Laufer, MD

Professor and Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
Hadassah University Hospital
Ein Kerem
Jerusalem, Israel

Ashley S. Roman, MD, MPH

Clinical Assistant Professor
Division of Maternal-Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
New York University School of Medicine
New York, New York

Versão impressa
desta obra: 2014



AMGH Editora Ltda.

2014

Obra originalmente publicada sob o título *Current diagnosis & treatment: obstetrics & gynecology*, 11th
ISBN 0071638563 / 9780071638562

Original edition copyright © 2012 by The McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC., Inc., New York, New York 10020.
All rights reserved.

Portuguese language translation copyright © 2014, AMGH Editora Ltda., a Grupo A Educação S.A. Company
All rights reserved.

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição

Editora: *Daniela de Freitas Louzada*

Arte sobre capa original: *Estúdio Castellani*

Preparação de originais: *Bruna Correia de Souza*

Leitura final: *Débora Benke de Bittencourt, Mirela Favaretto e Nádia da Luz Lopes*

Editoração eletrônica: *Estúdio Castellani*

Nota

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a própria experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações na terapêutica, onde também se insere o uso de medicamentos. Os autores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, em um esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula completa de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas precauções e contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos introduzidos recentemente no mercado farmacêutico ou raramente utilizados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
AMGH EDITORA LTDA., uma parceria entre GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
e MCGRAW-HILL EDUCATION
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 — Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,
fotocópia, distribuição na *web* e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO

Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio 05095-035 São Paulo SP
Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Autores

Abigail Ford Winkel, MD

Assistant Professor
Department of Obstetrics & Gynecology
New York University School of Medicine
New York, New York
Distúrbios dermatológicos na gravidez

Afshan B. Hameed, MD

Associate Professor of Clinical Obstetrics & Gynecology
Associate Professor of Clinical Cardiology
Medical Director, Obstetrics
University of California, Irvine
Orange, California
Distúrbios cardíacos e pulmonares na gravidez

Aisling Murphy, MD

Clinical Fellow
Department of Obstetrics and Gynecology
David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California
Diabetes melito e gravidez

Alan H. DeCherney, MD

Chief, Reproductive Biology and Medicine Branch
National Institute of Child Health and Human Development
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Imagem em ginecologia; Infertilidade; Amenorreia; Tecnologias de reprodução assistida: fertilização in vitro e técnicas relacionadas; Quimioterapia antimicrobiana

Alan S. Penzias, MD

Surgical Director
Boston IVF
Boston, Massachusetts
Tecnologias de reprodução assistida: fertilização in vitro e técnicas relacionadas

Alex Simon, MD

Director of IVF center
Department of Obstetrics and Gynecology
Hadassah University Hospital
Ein-Kerem, Jerusalem
Amenorreia

Amer Karam, MD

Assistant Clinical Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California
A mama; Distúrbios pré-malignos e malignos da vulva e vagina

Amnon Brzezinski, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Hadassah Medical Center
Jerusalem, Israel
Contracepção e planejamento familiar

Amy A. Flick, MD

Fellow
Maternal-Fetal Medicine
UCLA
Los Angeles, California
Fisiologia materna durante a gravidez e fisiologia fetal e neonatal inicial

Andrei Rebarber, MD

Clinical Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Mount Sinai School of Medicine and NYU School of Medicine
New York, New York
Distúrbios dos rins e do trato urinário na gravidez

Andy Huang, MD

Assistant Clinical Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
UCLA
Los Angeles, California
Distúrbios genéticos e anormalidades dos cromossomos sexuais

Ann-Marie Surette, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
NYU School of Medicine
New York, New York
Riscos no início da gravidez

Ariel Revel, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Hadassah Medical Center and Hebrew University-Hadassah Medical School
Jerusalem, Israel
Hirsutismo

Asher Shushan, MD

Associate Clinical Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Hebrew University
Jerusalem, Israel
Complicações da menstruação e sangramento uterino anormal

Ashley S. Roman, MD, MPH

Clinical Assistant Professor
 Division of Maternal-Fetal Medicine
 Department of Obstetrics and Gynecology
 New York University School of Medicine
 New York, New York

*Trabalho de parto e parto normais e anormais; Imagem em
 obstetria; Complicações no final da gravidez; Distúrbios
 hematológicos na gravidez*

Biing-Jaw Chen, MD

Anesthesiologist
 Torrance, California
Analgesia e anestesia obstétricas

Bradley Trivax, MD

Fellow, Department of Reproductive Endocrinology
 and Infertility
 UCLA Medial Center
 Los Angeles, California
Distúrbios genéticos e anormalidades dos cromossomos sexuais

Carla Janzen, MD, PhD

Assistant Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 UCLA
 Los Angeles, California
Diabetes melito e gravidez

Carol L. Archie, MD

Associate Clinical Professor Maternal-Fetal
 Medicine
 Department of Obstetrics and Gynecology
 David Geffen School of Medicine at UCLA
 Los Angeles, California
Trabalho de parto e parto normais e anormais

Caroline Pessel, MD

Maternal-Fetal Medicine Fellow
 Department of Obstetrics and Gynecology
 Columbia University Medical Center
 New York, New York
O puerpério normal

Catherine M. DeUgarte, MD

Assistant Clinical Volunteer Faculty
 Department of Obstetrics and Gynecology
 UCLA
 Los Angeles, California
*Embriologia do sistema urogenital e anomalias congênitas
 do trato genital*

Cecilia K. Wieslander, MD

Assistant Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 David Geffen School of Medicine at UCLA
 Los Angeles, California
*Complicações perioperatórias, intraoperatórias e pós-operatórias na
 cirurgia ginecológica; Procedimentos ginecológicos terapêuticos*

Chad K. Klauser, MD

Clinical Assistant Professor
 Division of Maternal Fetal Medicine
 Department of Obstetrics and Gynecology
 The Mount Sinai School of Medicine and NYU School of
 Medicine
 New York, New York
Distúrbios gastrintestinais durante a gravidez

Charles Kawada, MD

Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology
 Harvard Medical School
 Cambridge, Massachusetts
*História ginecológica, exame físico e procedimentos
 diagnósticos*

Christina Arnett, MD

Department of Obstetrics & Gynecology
 University of Southern California Medical Center
 Los Angeles, California
Distúrbios hematológicos na gravidez

Christine H. Holschneider, MD

Associate Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 David Geffen School of Medicine at UCLA
 Los Angeles, California
*Distúrbios cirúrgicos na gravidez; Distúrbios pré-malignos e
 malignos da cérvix uterina*

Christopher M. Tarnay, MD

Associate Clinical Professor
 Department of Obstetrics & Gynecology
 David Geffen School of Medicine at UCLA
 Los Angeles, California
Incontinência urinária e distúrbios do assoalho pélvico

Connie Alford, MD

Clinical Fellow
 Eunice Kennedy Shriver, National Institute of Child
 Health and Human Development
 National Institutes of Health
 Bethesda, Maryland
Fisiologia da reprodução feminina

Daniel A. Kahn, MD, PhD

Chief Resident Physician
 Department of Obstetrics and Gynecology
 David Geffen School of Medicine at UCLA
 Los Angeles, California
*Fisiologia materna durante a gravidez e fisiologia fetal
 e neonatal inicial*

Daniel H. Saltzman, MD

Clinical Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 Division of Maternal Fetal Medicine
 The Mount Sinai School of Medicine
 New York, New York
Distúrbios gastrintestinais durante a gravidez

Danielle D. Antosh, MD

Fellow

Department of Obstetrics and Gynecology

Washington Hospital Center

Washington, DC

Complicações perioperatórias, intraoperatórias e pós-operatórias na cirurgia ginecológica

David A. Miller, MD

Professor of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics

Department of Obstetrics and Gynecology

Keck School of Medicine, University of Southern California

Los Angeles, California

Hipertensão na gravidez

Drorith Hochner-Celnikier, MD

Head, Department of Obstetrics and Gynecology

Hadassah Medical Organization

Mount Scopus, Jerusalem, Israel

História ginecológica, exame físico e procedimentos diagnósticos

Dvora Bauman, MD

Chairman of Israeli PAG (Pediatric and Adolescent Gynecology) Society

Head of PAG Center

Department of Obstetrics and Gynecology

Bikur Holim Hospital

Jerusalem, Israel

Ginecologia pediátrica e adolescente

Elisabeth L. Raab, MD, MPH

Attending Neonatologist

Department of Neonatology

Childrens Hospital Los Angeles

Los Angeles, California

Avaliação e cuidado do recém-nascido; Ressuscitação neonatal

Ella Speichinger, MD

Assistant Professor

Department of Obstetrics and Gynecology

David Geffen School of Medicine at UCLA

Los Angeles, California

Distúrbios cirúrgicos na gravidez

Gary Levy, MD, MAJ, MC, USA

Clinical Fellow in Reproductive Endocrinology and Infertility

National Institutes of Health, Walter Reed National Military

Medical Center

Clinical Instructor in Obstetrics and Gynecology

Uniformed Services University

Bethesda, Maryland

Distúrbios pré-malignos e malignos dos ovários e trompas

Gayane Ambartsumyan, MD, PhD

Fellow Physician

Division of REI, Department of Ob/Gyn

David Geffen School of Medicine at UCLA

Northridge, California

Infertilidade

George VanBuren, MD

Associate Professor

Department of Reproductive Medicine

University Hospitals of Cleveland

Cleveland, Ohio

Gravidez normal e cuidado pré-natal

Gillian Mackay, MD

Assistant Professor

Department of Obstetrics and Gynecology

David Geffen School of Medicine at UCLA

Los Angeles, California

Doenças sexualmente transmissíveis e infecções pélvicas

Gyamfi-Bannerman, MD

Associate Clinical Professor of Obstetrics and Gynecology

Division of Maternal-Fetal Medicine

Columbia University Medical Center

New York, New York

A tireoide e outros distúrbios endócrinos durante a gravidez

Helene B. Bernstein, MD

Associate Professor

Reproductive Biology, Molecular Biology and Microbiology

Case Western Reserve University School of Medicine

Cleveland, Ohio

Gravidez normal e cuidado pré-natal

Izabella Khachikyan, MD

Research Fellow

Department of PRAE

Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development

National Institutes of Health

Bethesda, Maryland

Distúrbios benignos da cérvix uterina

Jacob Bornstein MD, MPA

Professor and Associate Dean,

Faculty of Medicine in the Galilee,

Bar-Ilan University Chairman,

Department of Obstetrics and Gynecology

Western Galilee Hospital,

Nahariya, Israel President,

The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD)

Distúrbios benignos da vulva e vagina

Jeannine Rahimian, MD

Associate Clinical Professor

Department of Obstetrics and Gynecology

David Geffen School of Medicine at UCLA

Los Angeles, California

Crescimento fetal desproporcional

Jeffrey S. Greenspoon, MD

Maternal-Fetal Medicine Specialist

Olive-View UCLA Medical Center

Los Angeles, California

Diabetes melito e gravidez

Jessica S. Lu, MPH

Medical Student
 UCLA
 Los Angeles, California
Violência doméstica e abuso sexual

Johanna Weiss Goldberg, MD

Clinical Instructor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 Joan and Sanford I Weill Medical College,
 Cornell University
 New York, New York
Intensivismo em obstetrícia

John S. McDonald, MD

Professor
 Department of Anesthesiology
 Harbor-UCLA Medical Center
 Torrance, California
Analgesia e anestesia obstétricas

Karen Kish, MD

Clinical Assistant Professor
 Department of Obstetrics & Gynecology
 UT Southwestern Medical Center
 Austin, Texas
Má apresentação e prolapso de cordão

Karen Purcell, MD, PhD

Director
 Department of Reproductive Services
 Fertility for Family
 San Jose, California
Distúrbios pré-malignos e malignos dos ovários e trompas

Kenneth N. Muse, Jr., MD

Associate Professor & Director
 Division of Reproductive Endocrinology
 Department of Obstetrics & Gynecology
 University of Kentucky
 Lexington, Kentucky
Endometriose

Keri S. Wong, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
 David Geffen School of Medicine at UCLA
 757 Westwood Plaza, Suite B711
 Los Angeles, California
Procedimentos ginecológicos terapêuticos

Konstantinos G. Michalakis, MD

Department of Reproductive Endocrinology
 National Institute of Health
 Bethesda, Maryland
Tecnologias de reprodução assistida: fertilização in vitro e técnicas relacionadas

Laura Kalayjian, MD

Associate Professor of Neurology
 Co-director, Comprehensive Epilepsy Center

University of Southern California Keck School
 of Medicine
 Los Angeles, California
Distúrbios do sistema nervoso e distúrbios autoimunes durante a gravidez

Lauren Nathan, MD

Associate Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 David Geffen School of Medicine at UCLA
 Los Angeles, California
Menopausa e pós-menopausa

Lisa Green, MD, MPH

Resident
 Howard University Hospital
 Washington DC
Quimioterapia antimicrobiana

Lisa K. Kelly, MD

Assistant Professor of Pediatrics Department of Pediatrics
 Keck School of Medicine
 Los Angeles, California
Avaliação e cuidado do recém-nascido; Ressuscitação neonatal

Marc H. Incerpi, MD, PhD

Associate Professor
 Department of Clinical Obstetrics and Gynecology,
 Division of Maternal-Fetal Medicine
 Keck School of Medicine University of Southern California
 Los Angeles, California
Parto cirúrgico

Martin L. Pernoll, MD

Executive Dean
 Kansas University School of Medicine
 Kansas City, Kansas
Gestação múltipla

Martin N. Montoro, MD

Professor of Clinical Medicine and Obstetric Gynecology
 Department of Maternal-Fetal Medicine
 Keck School of Medicine/University of Southern California
 Los Angeles, California
Distúrbios cardíacos e pulmonares na gravidez

Melissa C. Bush, MD

Assistant Clinical Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 University of California, Irvine
 Orange, California
Gestação múltipla

Micah J. Hill, DO

Clinical Fellow
 Program in Reproductive and Adult Endocrinology
 Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health
 and Human Development
 Bethesda, Maryland
Imagem em ginecologia

Michael C. Lu, MD, MPH

Associate Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and Public Health
UCLA Schools of Medicine and Public Health
Los Angeles, California
Violência doméstica e abuso sexual

Michael D. Fox, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
Division Chief, Reproductive Endocrinology and Infertility
University of Florida,
Jacksonville, Florida
Endometriose

Ming C. Tsai, MD

Director
Department of Obstetrics and Gynecology
Bellevue Hospital Center
NYU School of Medicine
New York, New York
O puerpério normal

Nathan S. Fox, MD

Associate Clinical Professor
Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Science
Mount Sinai School of Medicine
New York, New York
Intensivismo em obstetrícia; Distúrbios dos rins e do trato urinário na gravidez

Nicole D. Fleming, MD

Fellow
Gynecologic Oncology
UCLA Medical Center
Los Angeles, California
Distúrbios pré-malignos e malignos do corpo uterino

Ofer Lavie, MD

Professor of Obstetrics and Gynecology
Department of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medicine of the Technion Israel Institute of Technology
Haifa, Israel
Distúrbios benignos dos ovários e oviductos

Oliver Dorigo, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division Gynecologic Oncology
David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California
*Distúrbios pré-malignos e malignos do corpo uterino;
Radioterapia e quimioterapia para cânceres ginecológicos*

Pamela Stratton, MD

Head, Gynecology Consult Service
Program in Reproductive and Adult Endocrinology
Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health
and Human Development
Bethesda, Maryland
Distúrbios benignos da cérvix uterina

Paola Aghajanian, MD

Clinical Fellow in Maternal-Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
Los Angeles County–University of Southern California
Medical Center
Los Angeles, California
Doenças trofoblásticas gestacionais

Ramada S. Smith, MD

Director
Gaston Perinatal Center, Gaston Memorial Hospital
Gastonia, North Carolina
Intensivismo em obstetrícia

Richard H. Lee, MD

Assistant Professor of Clinical Obstetrics and
Gynecology
Associate Fellowship Director of Maternal-Fetal
Medicine
Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, California
*Distúrbios do sistema nervoso e distúrbios autoimunes
durante a gravidez*

Robert J. Sokol, MD

Distinguished Professor of Obstetrics and Gynecology
Department of Obstetrics and Gynecology
Wayne State University School of Medicine
Detroit, Michigan
Avaliação da gravidez de risco

Ronald T. Burkman, MD

Chair, Department of Obstetrics and Gynecology
Baystate Medical Center
Springfield, Massachusetts
Contraceção e planejamento familiar

Ryan J. Heitmann, DO

Clinical Fellow
Program in Reproductive and Adult Endocrinology
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Anatomia do sistema genital feminino

Sahadat K. Nurudeen, MD

Resident Physician
Department of Obstetrics and Gynecology
Georgetown University Hospital
Washington, DC
Fisiologia da reprodução feminina

Samantha M. Dunham, MD

Clinical Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
NYU School of Medicine
New York, New York
Riscos no início da gravidez

Sarah A. Wagner, MD

Assistant Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 Loyola University Medical Center
 Maywood, Illinois
Sangramento vaginal no terceiro trimestre

Sarah B. H. Poggi, MD

Medical Director
 The Brock Family Perinatal Diagnostic Center
 Associate Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 Inova Alexandria Hospital
 Arlington, Virginia
Hemorragia pós-parto e o puerpério anormal

Shahin Ghadir, MD

Assistant Clinical Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 David Geffen School of Medicine at UCLA
 Los Angeles, California
Infertilidade

Shmuel Benenson, MD

Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
 Hadassah-Hebrew University Medical Center
 Jerusalem, Israel
Quimioterapia antimicrobiana

Shobha H. Mehta, MD

Clinical Assistant Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 Wayne State University
 Detroit, Michigan
Avaliação da gravidez de risco

Simi Gupta, MD

Maternal-Fetal Medicine Fellow
 Department of Obstetrics and Gynecology
 New York University
 New York, New York
Imagem em obstetrícia

Somjate Manipalviratn, MD

Department of Obstetric-Gynecology and Infertility
 Superior A.R.T.
 Bangkok, Thailand
Distúrbios genéticos e anormalidades dos cromossomos sexuais

Stacy L. Strehlow, MD

Fellow, Maternal-Fetal Medicine
 University of Southern California Women's and Children's
 Hospital
 Los Angeles, California
Diabetes melito e gravidez

Stephen Thung, MD, MSCI

Associate Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology

The Ohio State University
 Columbus, Ohio
Infecções fetais congênitas

Sue M. Palmer, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
 University of Texas
 Houston, Texas
Diabetes melito e gravidez

Susan Sarajari, MD, PhD

Fellow
 Division of Reproductive Endocrinology and Infertility
 Department of Obstetrics and Gynecology
 UCLA Medical Center and Cedars-Sinai Medical Center
 Los Angeles, California
Endometriose

T. Murphy Goodwin, MD

Professor of Obstetrics and Gynecology
 Keck School of Medicine
 University of Southern California
 Los Angeles, California
Distúrbios do sistema nervoso e distúrbios autoimunes durante a gravidez

Unzila Nayeri, MD

Fellow, Maternal-Fetal Medicine
 Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive
 Sciences
 Yale University
 New Haven, Connecticut
Infecções fetais congênitas

Vivian P. Halfin, MD

Associate Clinical Professor of Psychiatry and Obstetrics and
 Gynecology
 Tufts University School of Medicine
 Boston, Massachusetts
Violência doméstica e abuso sexual

Wafic M. ElMasri, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
 Division Gynecologic Oncology
 David Geffen School of Medicine at UCLA
 Los Angeles, California
Radioterapia e quimioterapia para cânceres ginecológicos

Wendy Y. Chang, MD

Assistant Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 David Geffen School of Medicine at UCLA
 Los Angeles, California
Amenorreia

Wing-Fai Kwan, MD

Anesthesiologist
 Torrance, CA
Analgesia e anestesia obstétricas

Prefácio

Este livro é uma referência única para profissionais que atuam no ambiente hospitalar e ambulatorial, com foco nos aspectos práticos do diagnóstico clínico e do manejo do paciente. Esta nova edição apresenta uma revisão completa de toda a ginecologia e obstetrícia, incluindo avanços médicos até o momento da publicação. Mais de 1.000 doenças e distúrbios estão incluídos.

A ênfase na prevenção de doenças e na medicina baseada em evidências continua sendo uma característica importante. Além do diagnóstico e do tratamento, a fisiopatologia é uma área de abordagem principal. O formato conciso facilita o acesso rápido.

O projeto gráfico mais atraente certamente será apreciado, com mais de 500 desenhos anatômicos, exames de imagem e diagramas como parte do texto básico.

Para os estudantes de medicina, o *CURRENT ginecologia e obstetrícia: diagnóstico e tratamento* será uma introdução confiável para a especialidade e uma excelente fonte para referência e estudo. Médicos residentes encontrarão informações práticas para os problemas de saúde mais comuns. Ginecologistas, obstetras, médicos de família, intensivistas, profissionais de enfermagem, e outros profissionais de saúde cuja prática inclui a saúde da mulher podem utilizar o livro para resolver problemas que surgem na prática diária da ginecologia e da obstetrícia.

A medicina está passando por uma mudança rápida, e todos os esforços foram feitos para manter este livro atual e com modalidades de diagnóstico e tratamento aceitáveis e reconhecidas.

Todo o conteúdo da 11ª edição do *CURRENT ginecologia e obstetrícia: diagnóstico e tratamento* foi atualizado, modificado e modernizado a partir da 10ª edição.

Alan H. DeCherney, MD
Lauren Nathan, MD
Neri Laufer, MD
Ashley S. Roman, MD, MPH

Página propositalmente deixada em branco

Sumário

I. FUNDAMENTOS DA REPRODUÇÃO	1	10. O puerpério normal	190
1. Anatomia do sistema genital feminino	1	<i>Caroline Pessel, MD</i> <i>Ming C. Tsai, MD</i>	
<i>Ryan J. Heitmann, DO</i>		11. Imagem em obstetrícia	214
2. Embriologia do sistema urogenital e anomalias congênitas do trato genital	38	<i>Simi Gupta, MD</i> <i>Ashley S. Roman, MD, MPH</i>	
<i>Catherine M. DeUgarte, MD</i>		III. GRAVIDEZ DE RISCO	223
3. Distúrbios genéticos e anormalidades dos cromossomos sexuais	67	12. Avaliação da gravidez de risco	223
<i>Somjate Manipalviratn, MD</i> <i>Bradley Trivax, MD</i> <i>Andy Huang, MD</i>		<i>Shobha H. Mehta, MD</i> <i>Robert J. Sokol, MD</i>	
4. Fisiologia da reprodução feminina	97	13. Riscos no início da gravidez	234
<i>Connie Alford, MD</i> <i>Sahadat Nurudeen, MD</i>		<i>Ann-Marie Surette, MD</i> <i>Samantha M. Dunham, MD</i>	
5. A mama	119	14. Complicações no final da gravidez	250
<i>Amer Karam, MD</i>		<i>Ashley S. Roman, MD, MPH</i>	
II. OBSTETRÍCIA NORMAL	141	15. Infecções fetais congênitas	267
6. Gravidez normal e cuidado pré-natal	141	<i>Unzila Nayeri, MD</i> <i>Stephen Thung, MD</i>	
<i>Helene B. Bernstein, MD, PhD</i> <i>George VanBuren, MD</i>		16. Crescimento fetal desproporcional	290
7. Trabalho de parto e parto normais e anormais	154	<i>Jeannine Rahimian, MD, MBA</i>	
<i>Carol L. Archie, MD</i> <i>Ashley S. Roman, MD, MPH</i>		17. Gestação múltipla	301
8. Fisiologia materna durante a gravidez e fisiologia fetal e neonatal inicial	163	<i>Melissa C. Bush, MD</i> <i>Martin L. Pernoll, MD</i>	
<i>Amy A. Flick, MD</i> <i>Daniel A. Kahn, MD, PhD</i>		18. Sangramento vaginal no terceiro trimestre	310
9. Avaliação e cuidado do recém-nascido	181	<i>Sarah A. Wagner, MD</i>	
<i>Elisabeth L. Raab, MD, MPH</i> <i>Lisa K. Kelly, MD</i>		19. Má apresentação e prolapso de cordão	317
		<i>Karen Kish, MD</i>	
		20. Parto cirúrgico	334
		<i>Marc H. Incerpi, MD</i>	

21. Hemorragia pós-parto e o puerpério anormal 349

Sarah B. H. Poggi, MD

22. Ressuscitação neonatal 369

*Elisabeth L. Raab, MD, MPH
 Lisa K. Kelly*

23. Intensivismo em obstetrícia 388

*Nathan S. Fox, MD
 Johanna Weiss Goldberg, MD
 Ramada S. Smith, MD*

24. Analgesia e anestesia obstétricas 412

*John S. McDonald, MD
 Biing-Jaw Chen, MD
 Wing-Fai Kwan, MD*

IV. COMPLICAÇÕES MÉDICAS E CIRÚRGICAS DA GRAVIDEZ 433

25. Distúrbios cirúrgicos na gravidez 433

*Ella Speichinger, MD
 Christine H. Holschneider, MD*

26. Hipertensão na gravidez 454

David A. Miller, MD

27. Distúrbios cardíacos e pulmonares na gravidez 465

*Afshan B. Hameed, MD, FACC
 Martin N. Montoro, MD*

28. Distúrbios dos rins e do trato urinário na gravidez 483

*Nathan S. Fox, MD
 Andrei Rebarber, MD*

29. Distúrbios gastrintestinais durante a gravidez 493

*Chad K. Klauser, MD
 Daniel H. Saltzman, MD*

30. Distúrbios dermatológicos na gravidez 501

Abigail Ford Winkel, MD

31. Diabetes melito e gravidez 509

*Aisling Murphy, MD
 Carla Janzen, MD
 Stacy L. Strehlow, MD
 Jeffrey S. Greenspoon, MD
 Sue M. Palmer, MD*

32. A tireoide e outros distúrbios endócrinos durante a gravidez 519

Cynthia Gyamfi Bannerman, MD

33. Distúrbios do sistema nervoso e distúrbios autoimunes durante a gravidez 533

*Laura Kalayjian, MD
 T. Murphy Goodwin, MD
 Richard H. Lee, MD*

34. Distúrbios hematológicos na gravidez 543

*Christina Arnett, MD
 Jeffrey S. Greenspoon, MD
 Ashley S. Roman, MD, MPH*

V. GINECOLOGIA GERAL 555

35. História ginecológica, exame físico e procedimentos diagnósticos 555

*Charles Kawada, MD
 Dorrieth Hochner-Celnikier, MD*

36. Imagem em ginecologia 574

*Micah J. Hill, DO
 Alan H. DeCherney, MD*

37. Ginecologia pediátrica e adolescente 582

Dvora Bauman, MD

38. Complicações da menstruação e sangramento uterino anormal 611

Asher Shushan, MD

39. Distúrbios benignos da vulva e vagina 620

Jacob Bornstein, MD, MPA

40. Distúrbios benignos da cérvix uterina 646

*Izabella Khachikyan, MD
 Pamela Stratton, MD*

41. Distúrbios benignos dos ovários e oviductos 661

Ofer Lavie, MD

42. Incontinência urinária e distúrbios do soalho pélvico 671

Christopher M. Tarnay, MD

43. Doenças sexualmente transmissíveis e infecções pélvicas 701

Gillian Mackay, MD

44. Quimioterapia antimicrobiana 732

*Shmuel Benenson, MD
 Lisa Green, MD, MPH
 Alan H. DeCherney, MD*

45. Complicações perioperatórias, intraoperatórias e pós-operatórias na cirurgia ginecológica 752

*Cecilia K. Wieslander, MD
 Danielle D. Marshall, MD*

46. Procedimentos ginecológicos terapêuticos 769

*Cecilia K. Wieslander, MD
 Keri S. Wong, MD*

VI. GINECOLOGIA ONCOLÓGICA 793

47. Distúrbios pré-malignos e malignos da vulva e vagina 793

Amer Karam, MD

48. Distúrbios pré-malignos e malignos da cérvix 807

Christine H. Holschneider, MD

49. Distúrbios pré-malignos e malignos do corpo uterino 832

*Nicole D. Fleming, MD
 Oliver Dorigo, MD, PhD*

50. Distúrbios pré-malignos e malignos dos ovários e trompas 848

*Gary Levy, MD
 Karen Purcell, MD, PhD*

51. Doenças trofoblásticas gestacionais 859

Paola Aghajanian, MD

52. Radioterapia e quimioterapia para cânceres ginecológicos 870

*Wafic M. ElMasri, MD
 Oliver Dorigo, MD, PhD*

VII. ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA E INFERTILIDADE 879

53. Infertilidade 879

*Shahin Ghadir, MD
 Gayane Ambartsumyan, MD, PhD
 Alan H. DeCherney, MD*

54. Amenorreia 889

*Alex Simon, MD
 Wendy Y. Chang, MD
 Alan H. DeCherney, MD*

55. Hirsutismo 900

Ariel Revel, MD

56. Endometriose 911

*Susan Sarajari, MD, PhD
 Kenneth N. Muse, Jr., MD
 Michael D. Fox, MD*

57. Tecnologias de reprodução assistida: fertilização *in vitro* e técnicas relacionadas 920

*Konstantinos G. Michalakis, MD, PhD
 Alan H. DeCherney, MD
 Alan S. Penzias, MD*

58. Contracepção e planejamento familiar 928

*Ronald T. Burkman, MD
 Amnon Brzezinski, MD*

59. Menopausa e pós-menopausa 948

Lauren Nathan, MD

VIII. QUESTÕES PSICOLÓGICAS E SOCIAIS 971

60. Violência doméstica e abuso sexual 971

*Michael C. Lu, MD, MPH
 Jessica S. Lu, MPH
 Vivian P. Halfin, MD*

Página propositalmente deixada em branco

Anatomia do sistema genital feminino

Ryan J. Heitmann, DO

1

A compreensão da anatomia pélvica humana é essencial para o conhecimento fundamental de um ginecologista/obstetra. Os conceitos básicos e as estruturas anatômicas não mudam, mas nosso conhecimento e compreensão de relações e função continua a crescer. Os avanços nas técnicas cirúrgicas seguem atribuindo mais importância ao conhecimento médico dos marcos referenciais cirúrgicos, pode haver uma variação significativa na anatomia cirúrgica, como o clínico deve ser bem habituado com a anatomia "normal" e preparado para os casos "atípicos".

PAREDE ABDOMINAL

Anatomia topográfica

A parede abdominal anterior é dividida em planos para fins descritivos e para possibilitar que o médico compreenda as relações das vísceras na cavidade abdominal. O ponto de referência central é o apêndice xifoide do esterno, que está no mesmo plano da 10ª vértebra torácica. Os dois planos superiores são formados pelo ângulo subcostal; o plano inferior estende-se das costelas inferiores à crista ilíaca e avança para as espinais ilíacas anterossuperiores. A base é formada pelos ligamentos inguinais e pela sínfise púbica.

As vísceras são localizadas mediante divisão da parede abdominal anterolateral em regiões. Uma linha imaginária é traçada do nível da cartilagem costal de cada nona costela às cristas ilíacas. Outras duas linhas são traçadas da metade dos ligamentos inguinais para a cartilagem da oitava costela. As nove regiões formadas (Fig. 1-1) são o epigástrico, a região umbilical, o hipogástrico, os hipocôndrios direito e esquerdo, a região lombar e as regiões inguinais (região ilioinguinal). Na região do hipocôndrio direito estão o lobo hepático direito, a vesícula no ângulo anteroinferior, parte do rim direito no fundo da região e, ocasionalmente, a flexura hepática do colo.

A região do epigástrico contém o lobo hepático esquerdo e parte do direito, o estômago, o duodeno proximal, o pâncreas, as glândulas suprarrenais e os polos superiores dos rins (Fig. 1-2).

A região do hipocôndrio esquerdo marca a localização do baço, o fundo do estômago, o ápice do fígado e a flexura esplênica do colo.

Na região lombar direita, situam-se o colo ascendente, alças do intestino delgado e, com frequência, a margem inferior da porção lateral do rim direito.

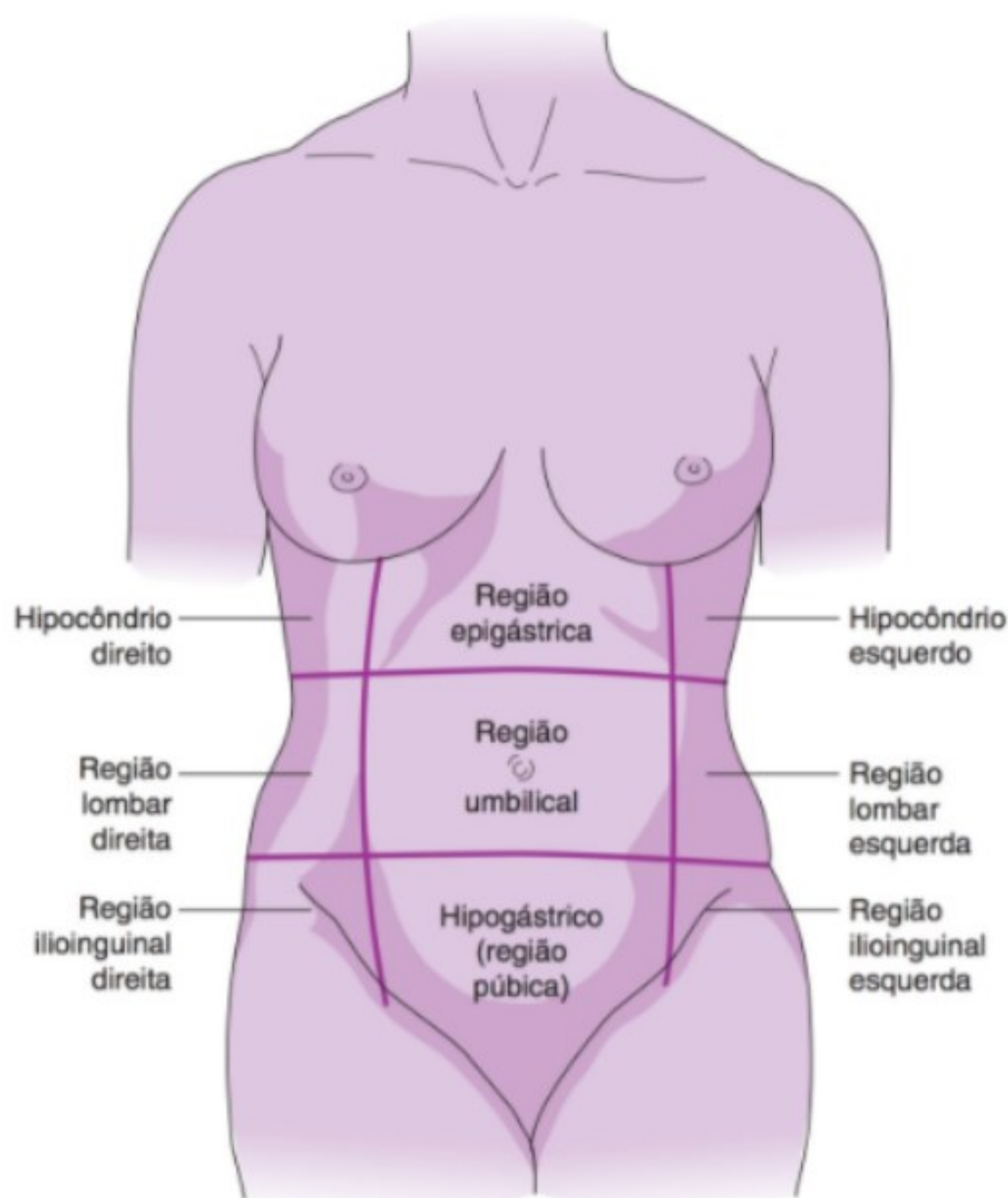
A região umbilical contém o colo transversal, o estômago, o omento maior, o intestino delgado, as segunda e terceira porções do duodeno, a cabeça do pâncreas e parte das porções mediais dos rins.

Na região lombar esquerda, localizam-se o colo descendente, o rim esquerdo e o intestino delgado. Dentro dos limites da região inguinal direita, estão o ceco e o apêndice vermiforme, parte do colo ascendente, o intestino delgado e ocasionalmente a margem direita do omento maior.

A região do hipogástrico inclui o omento maior, as alças do intestino delgado, o colo pélvico e, com frequência, parte do reto sigmoide.

A região inguinal esquerda encerra o colo sigmoide, parte do colo descendente, alças do intestino delgado e a margem esquerda do omento maior.

Há uma variação considerável na posição e no tamanho de órgãos individuais, devido a diferenças no tamanho e conformação corporal e nos processos mórbidos. Ao longo da vida, as variações nas posições dos órgãos dependem não somente da gravidade, mas também dos movimentos de vísceras ocas, que induzem mudanças posteriores na forma quando se enchem ou esvaziam. A necessidade de se reconhecer as relações das vísceras com as regiões abdominais torna-se mais clara quando se considera a distorção que ocorre durante a gravidez. Por exemplo, o apêndice vermiforme está situado na região inguinal direita (quadrante inferior direito) até a 12ª semana de gestação. Com 16 semanas, encontra-se no nível da crista ilíaca direita. Com 20 semanas, está no nível do umbigo, onde permanecerá até o pós-parto. Devido a esse deslocamento, os sintomas de apendicite serão diferentes durante os três trimestres. De modo semelhante, o deslocamento também causará problemas que envolvem os intestinos.



▲ **Figura 1-1** Regiões abdominais.

► **Pele, tecido subcutâneo e fáscia**

A pele abdominal é lisa, fina e muito elástica. É frouxamente aderida às estruturas subjacentes, exceto no umbigo, em que sua aderência é firme. As linhas de clivagem (linhas de Langer) são linhas de tensão com base na orientação dos dermatônos da pele. Na parede abdominal anterior, essas linhas estão dispostas principalmente de modo transversal. Em consequência, as incisões verticais cicatrizam sob mais tensão, portanto são propensas a se desenvolver como cicatrizes mais amplas, o que é mais notável em pacientes que tendem a formar queloides. Em compensação, as incisões transversas, como a incisão de Pfannenstiel, cicatrizam com uma aparência muito melhor.

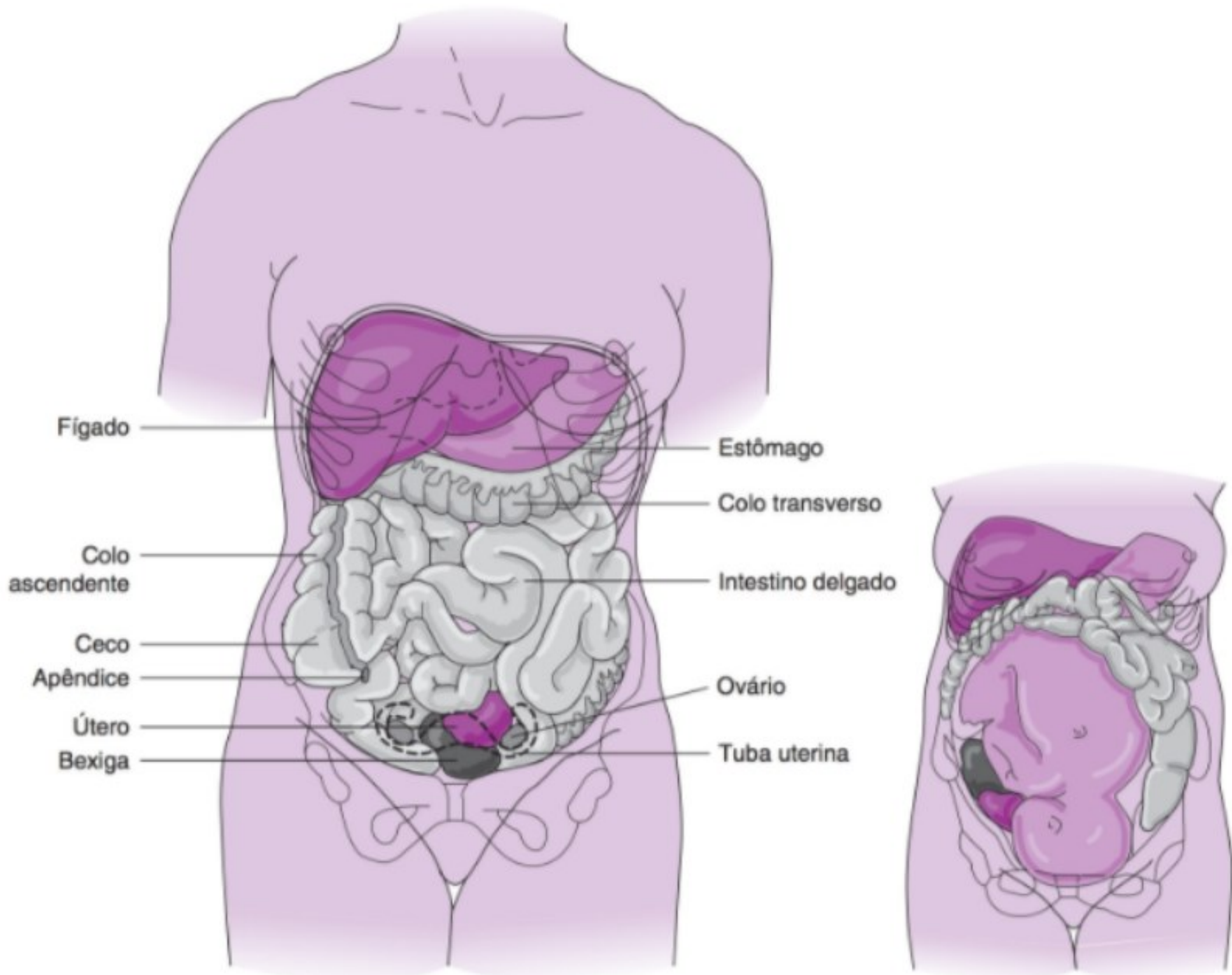
Sob a pele, está o tecido subcutâneo do abdome (fáscia superficial). Essa fáscia protetora adiposa cobre o abdome inteiro. Abaixo do umbigo, consiste principalmente em duas camadas: a fáscia intermédia de revestimento (fáscia de Camper), a camada mais superficial que contém a maior parte da gordura, e o estrato membranoso do tecido subcutâneo do abdome (fáscia de Scarpa; fáscia profunda), a membrana fibroelástica aderida firmemente às aponeuroses da linha média e à fáscia lata.

► **Artérias**

Artérias do abdome superior

As cinco artérias intercostais inferiores (Fig. 1-3) e a artéria subcostal acompanham os nervos torácicos. Seus ramos terminais, mais finos, entram na bainha do músculo reto do abdome, para se anastomosar com as artérias epigástricas superior e inferior. A artéria epigástrica superior é o prolongamento inferior direto da artéria torácica interna (artéria mamária interna). Essa artéria desce entre a superfície posterior do músculo reto e sua bainha para formar uma anastomose com a artéria epigástrica inferior no músculo.

A artéria epigástrica inferior, um ramo da artéria ilíaca externa, surge, em geral, pouco acima do ligamento inguinal e passa pelo lado medial do ligamento redondo até o anel inguinal profundo (anel inguinal abdominal). Desse ponto, ascende em direção ligeiramente medial, passando superior e lateralmente ao anel inguinal superficial (anel inguinal subcutâneo), situado entre a fáscia transversal e o peritônio. Penetrando na fáscia transversal, passa em frente à linha arqueada (linha semicircular),



▲ **Figura 1-2** Vísceras abdominais *in situ*. O detalhe mostra a projeção do feto *in situ*.

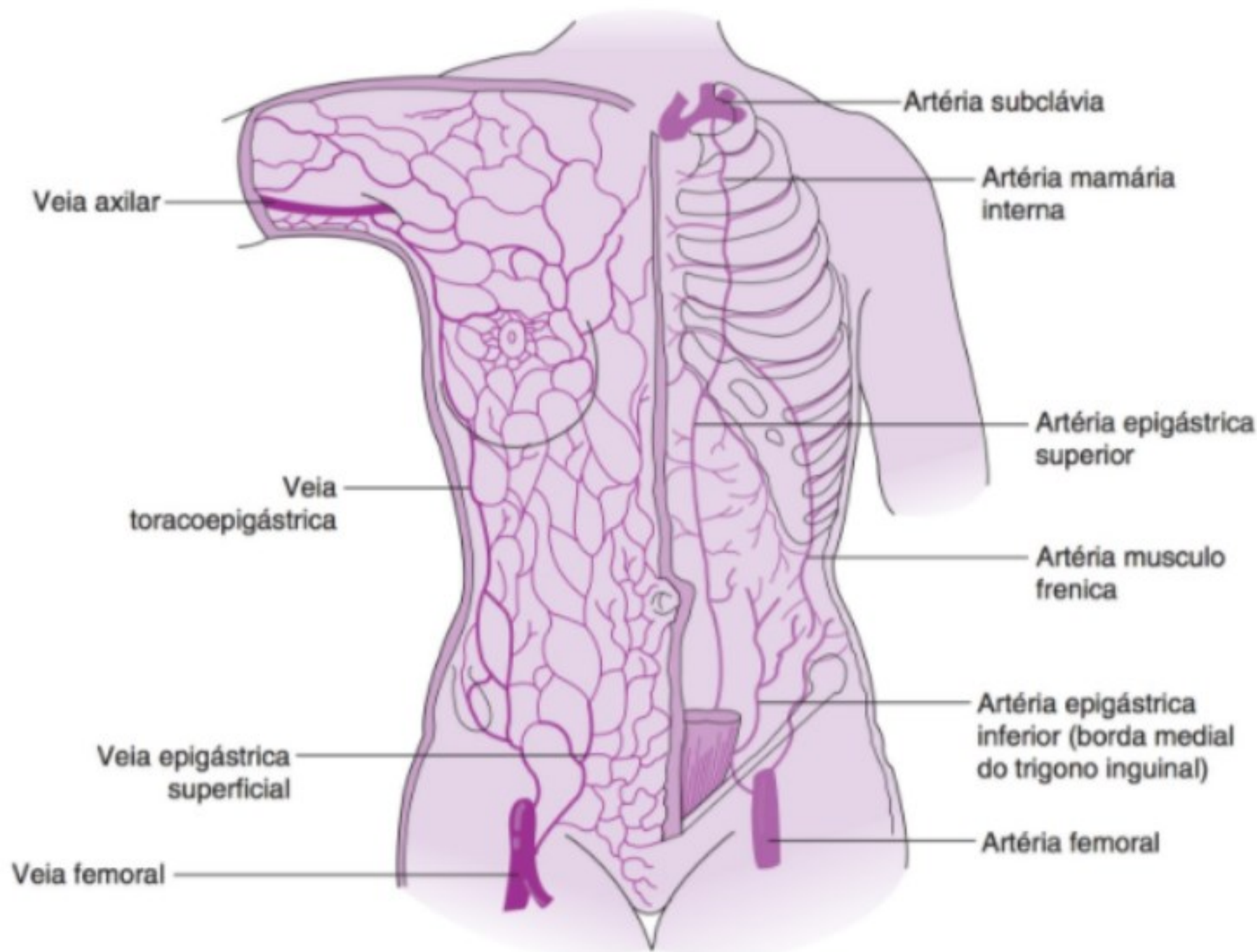
apresenta-se entre o músculo reto do abdome e sua bainha, entra na substância do músculo reto do abdome e encontra a artéria epigástrica superior. Essa artéria irriga a parte central superior da parede abdominal, enquanto a artéria epigástrica inferior irriga a parte central inferior da parede abdominal anterior, e a artéria [ilíaca] circunflexa profunda irriga a parte lateral inferior da parede abdominal.

Artérias do abdome inferior

A artéria ilíaca circunflexa profunda é também um ramo da artéria ilíaca externa, surgindo no lado oposto da artéria epigástrica ou ligeiramente abaixo da origem desse vaso. Corre lateralmente atrás do ligamento inguinal, situando-se entre a fáscia transversal e o peritônio. A artéria ilíaca circunflexa profunda perfura o músculo transverso do abdome próximo à espinal ilíaca anterossuperior e continua entre os músculos transverso e oblíquo interno do abdome, ao longo e pouco acima da crista ilíaca, e finalmente corre na direção posterior para se anastomosar com a artéria iliolombar. Um ramo da artéria ilíaca circunflexa

profunda é importante para o cirurgião, porque forma anastomoses com ramos da artéria epigástrica inferior.

As diversas incisões no abdome encontram alguns planos musculares e vasculatura de significância clínica. A incisão de McBurney requer separação dos músculos oblíquos externo e interno do abdome e divisão do transverso. A artéria ilíaca circunflexa profunda frequentemente pode ser encontrada. A incisão paramediana é feita no músculo reto direito ou esquerdo. Abaixo da linha arqueada, a fáscia dos músculos oblíquos externo e interno, bem como os músculos transversos, quando presentes, passam por cima do músculo reto do abdome; acima da linha arqueada, os músculos transversos e parte do oblíquo interno passam por baixo do músculo reto do abdome. A vasculatura é composta principalmente por artérias perfurantes e, com frequência, pelas veias toracoepigástricas (veias toracoabdominais). Inferiormente, pode ser encontrada a epigástrica superficial. Na incisão transversa baixa ou de Pfannenstiel, a fáscia dos oblíquos externo e interno passa por cima do músculo reto do abdome, assim como do músculo transverso, quando presente. Depois que a fáscia acima do reto é incisada, os músculos podem ser separados. A artéria e a veia



▲ **Figura 1-3** Veias e artérias superficiais do abdome.

epigástricas superficiais são encontradas na fáscia intermédia de revestimento (fáscia de Camper). Lateralmente, as artérias ilíacas circunflexas superficial e profunda podem estar na margem da incisão. Abaixo do músculo transverso e entrando no músculo reto do abdome, aproximadamente equidistante do umbigo, encontra-se a artéria epigástrica inferior.

Na incisão de Cherney, deve-se tomar cuidado para evitar a artéria epigástrica inferior, que é a principal vascularização para o músculo reto do abdome. As incisões abdominais são mostradas na Figura 1-4. A posição dos músculos influi no tipo de incisão a ser realizada. O objetivo é expor de forma adequada o campo operatório, evitando dano a estruturas parietais, vasos sanguíneos e nervos. Teoricamente, as incisões transversas baixas não se estendem além das margens laterais dos músculos retos do abdome, a fim de evitar dano aos vasos epigástricos inferiores.

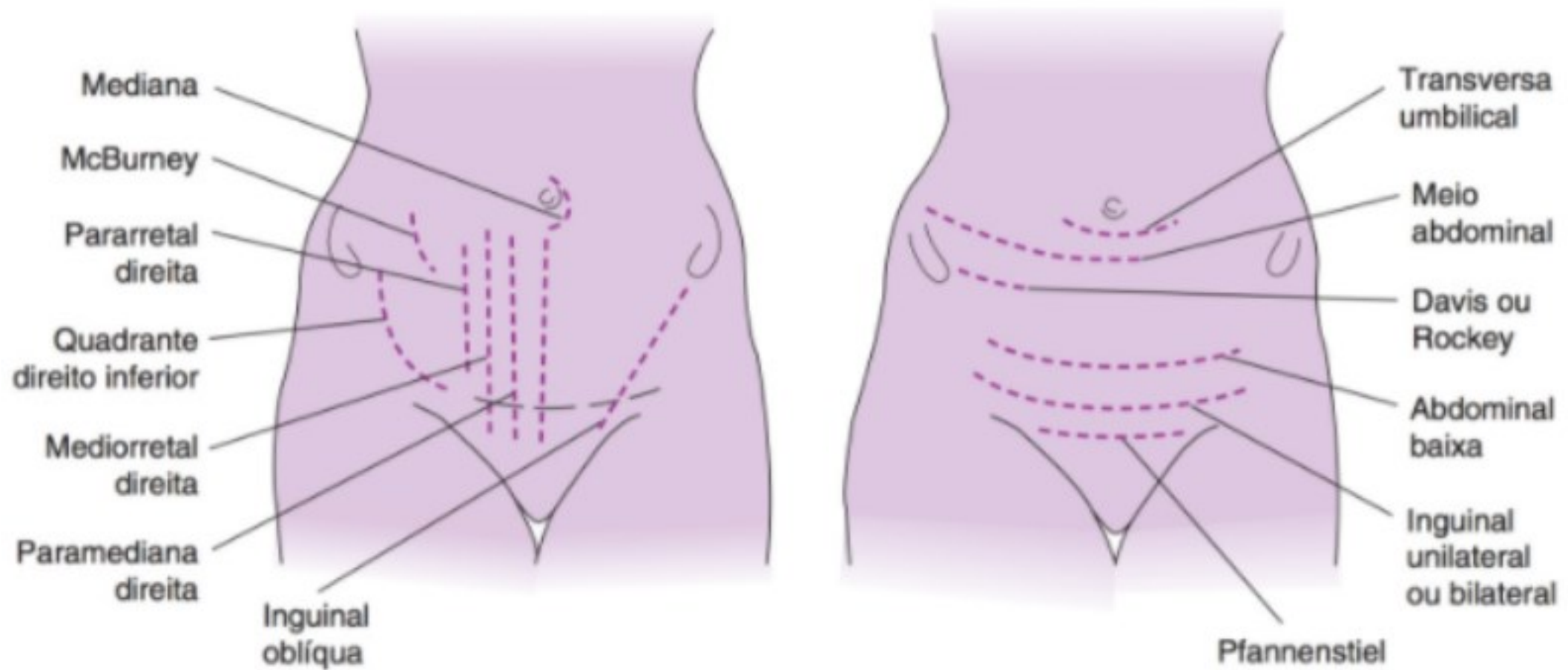
► Veias

As veias superficiais são mais numerosas do que as artérias e formam telas vasculares mais extensas. Acima do nível do umbigo, o sangue retorna pelas veias cutâneas anteriores e pelos pares de veias toracoepigástricas, veias epigástricas superficiais e veias ilíacas circunflexas superficiais na fáscia subcutânea do abdome. Existe, portanto, uma anastomose crucial entre as veias femorais e axilares.

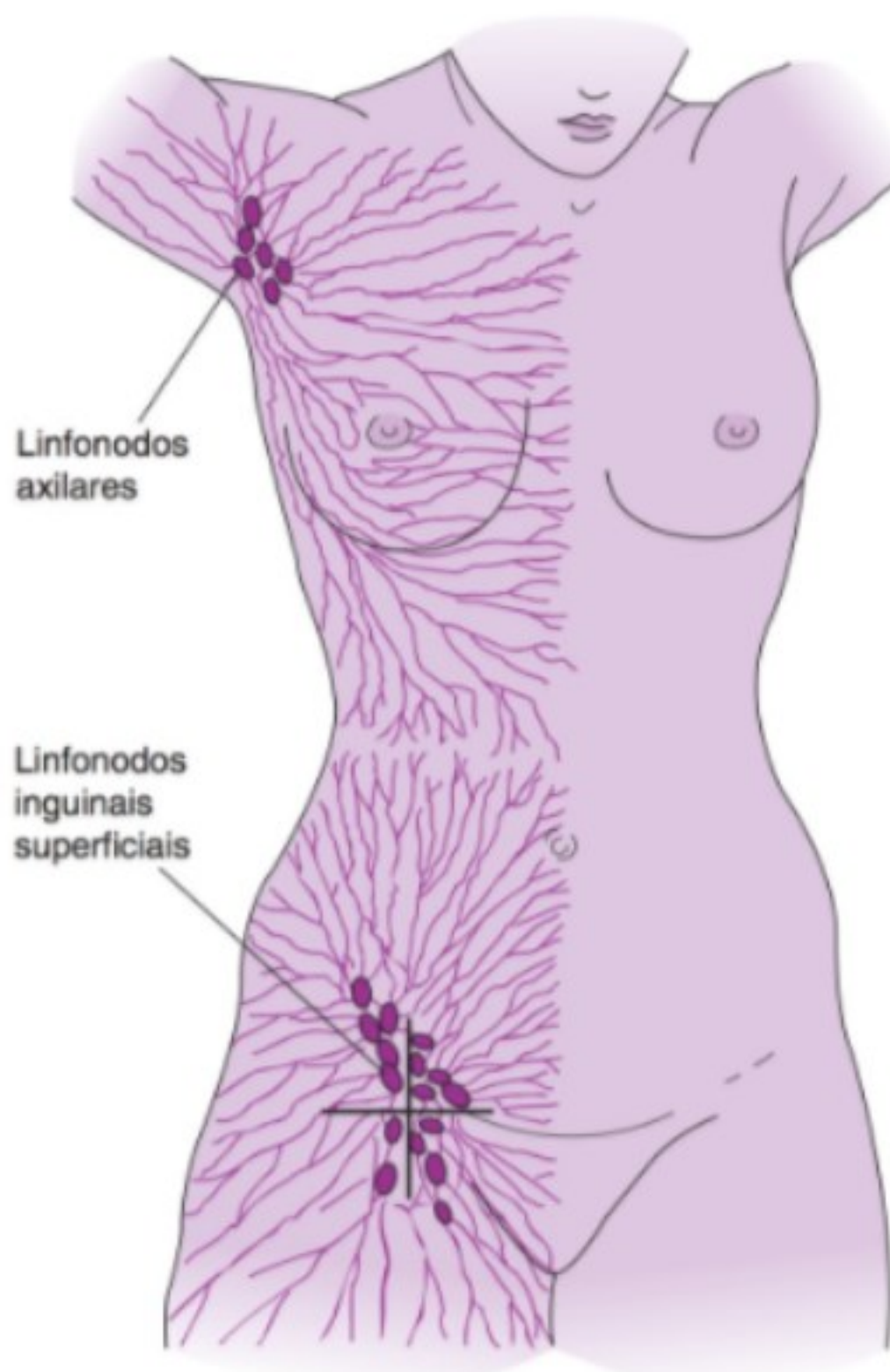
As veias profundas têm denominações correspondentes às das artérias que elas acompanham. Abaixo do umbigo, essas veias correm caudal e medialmente à veia ilíaca externa; acima desse nível, correm em direção à cabeça e lateralmente às veias intercostais. A drenagem linfática, nas regiões mais profundas da parede abdominal, segue as veias profundas diretamente aos linfonodos inguinais superficiais.

► Vasos linfáticos

A drenagem linfática da parede abdominal inferior (Fig. 1-5) ocorre principalmente nos 10 a 20 linfonodos inguinais superficiais que se situam na região do ligamento inguinal. Esses linfonodos podem ser identificados dividindo-se a região em quadrantes, por meio da interseção de linhas horizontais e verticais que se encontram na junção safenofemoral. A drenagem da parede abdominal lateral segue a veia ilíaca circunflexa superficial e drena para os linfonodos localizados no quadrante lateral superior dos linfonodos inguinais superficiais. A drenagem da porção medial segue a veia epigástrica superficial principalmente para os linfonodos localizados no quadrante medial superior dos linfonodos inguinais superficiais. São da maior importância clínica as frequentes anastomoses entre os vasos linfáticos dos lados direito e esquerdo do abdome.



▲ **Figura 1-4** Incisões abdominais. Incisões transversas são aquelas em que os músculos retos do abdome são cortados. Incisão de Cherney é a incisão em que o músculo reto é removido do púbis e depois é suturado de volta; o músculo piramidal é deixado nos tubérculos púbicos.



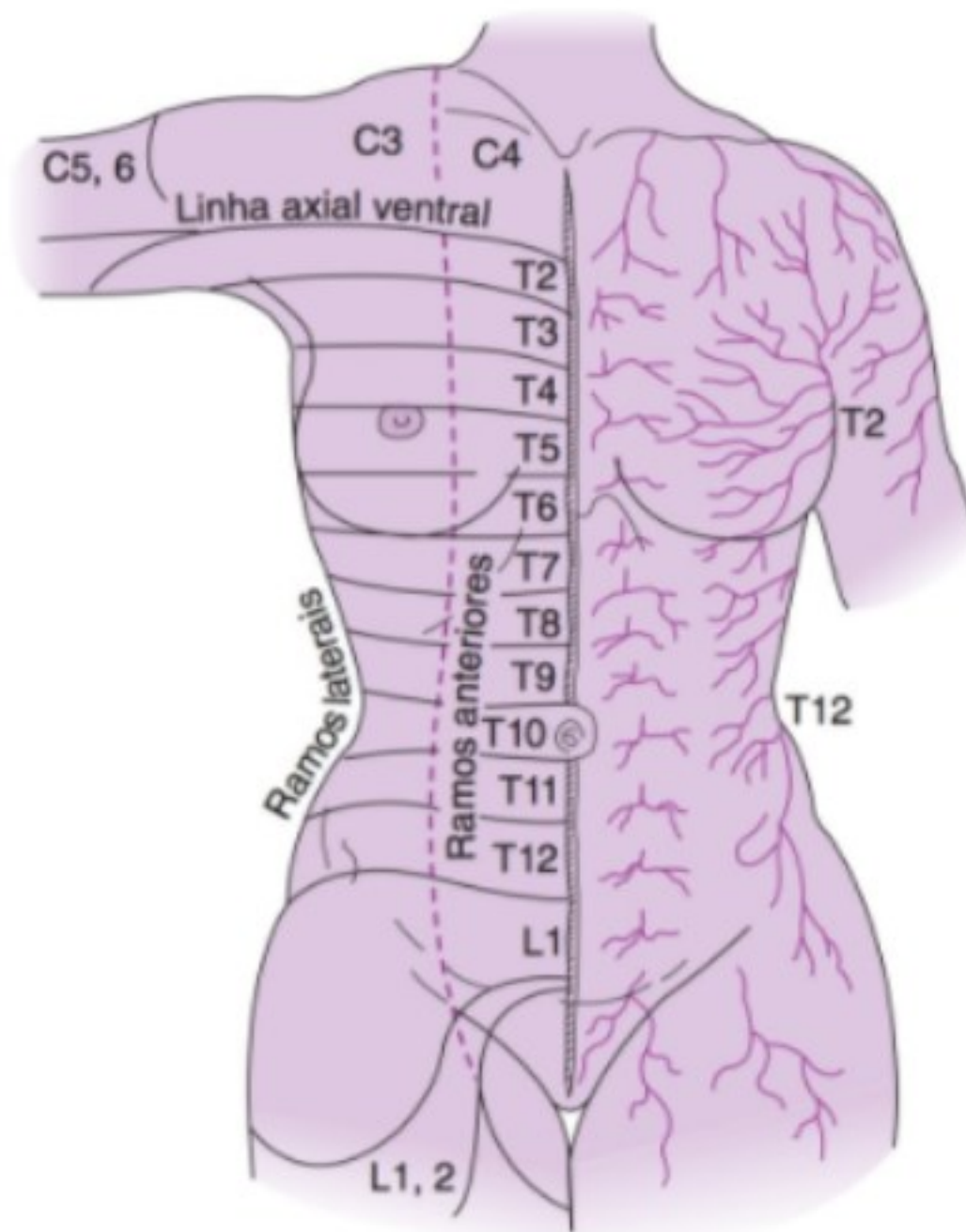
▲ **Figura 1-5** Vasos linfáticos da parede abdominal. Somente um lado é mostrado, mas ocorre drenagem contralateral (i.e., transpõe a linha média para o lado oposto).

► Nervos do abdome

Os seis nervos torácicos inferiores alinham-se com as costelas e emitem ramos cutâneos laterais (Fig. 1-6). Os nervos intercostais passam profundamente pelas cartilagens costais voltadas para cima e entram na parede abdominal. Os principais troncos desses nervos correm para frente entre os músculos oblíquo interno e transversos. Depois, os nervos penetram nas bainhas do músculo reto e no próprio músculo, e os ramos terminais emergem como nervos cutâneos anteriores.

O nervo ílio-hipogástrico origina-se do primeiro nervo lombar, após este último ter sido integrado pelo ramo de comunicação do último nervo torácico (12º). Penetra na margem lateral do músculo psoas maior e cruza anteriormente o músculo quadrado lombar, mas posteriormente o rim e o colo. Na margem lateral do quadrado lombar, o nervo ílio-hipogástrico penetra na aponeurose originária do músculo transversos do abdome e entra no tecido areolar entre os músculos transversos e oblíquo interno do abdome. Nesse tecido, comunica-se, em geral, com o último nervo torácico e com o nervo ilioinguinal, que também se origina dos nervos primeiro lombar e último torácico.

O nervo ílio-hipogástrico divide-se em dois ramos. O ramo cutâneo lateral (ramo ilíaco) penetra nos músculos oblíquos interno e externo do abdome, emergindo deste último acima da crista ilíaca e inervando o tegumento das partes superior e lateral da coxa. O ramo cutâneo anterior (ramo hipogástrico), como vai adiante e abaixo, fornece ramificações tanto para o músculo transversos do abdome, como para o oblíquo interno. Comunica-se com o nervo ilioinguinal e penetra no músculo oblíquo interno, próximo à espinal ilíaca anterossuperior. O ramo hipogástrico emerge medialmente abaixo da aponeurose do oblíquo externo e aí penetra, exatamente acima do anel inguinal superficial, para inervar a pele e a sínfise púbica.



▲ **Figura 1-6** Inervação cutânea da parede abdominal

Os cuidados com as artérias e as veias também devem ser tomadas com os nervos, a fim de evitar qualquer dano durante a operação cirúrgica. Com uma incisão transversa baixa, os nervos ílio-hipogástrico e ilioinguinal geralmente são encontrados. O risco de dano ou acidente aumenta, se for praticada uma incisão mais lateral. Durante o reparo das camadas da fáscia, para se evitar o engano entre os nervos ílio-hipogástrico e ilioinguinal, deve-se ter o cuidado de não colocar pontos lateralmente ao ângulo/ápice de incisões fasciais.

► **Músculos e fáscia do abdome**

A parede muscular que sustenta as vísceras abdominais (Fig. 1-7) é composta por quatro pares de músculos e suas aponeuroses. Os três pares de músculos laterais são o oblíquo externo, o oblíquo interno e o transverso do abdome. Suas aponeuroses se interdigitam na linha média para conectar músculos laterais opostos, formando uma faixa espessa nessa junção, a linha alba, que se estende do processo xifoide à sínfise púbica. Anteriormente, um par de músculos — o reto do abdome, junto do par de músculos piramidais com sua bainha no limite inferior — constitui a parede abdominal.

Função dos músculos do abdome

Em geral, as funções dos músculos do abdome são tríplexes: (1) sustentação e compressão das vísceras abdominais pelos

músculos oblíquo externo, oblíquo interno e transverso do abdome; (2) depressão do tórax, em conjunto com o diafragma, pelos músculos reto, oblíquo externo, oblíquo interno e transverso do abdome, como é evidente na respiração, tosse, êmese, defecação e parto; e (3) auxílio aos movimentos de curvatura do tronco mediante flexão da coluna vertebral pelos músculos reto, oblíquo externo e oblíquo interno do abdome. Há uma ajuda parcial na rotação do tórax e do abdome superior para o mesmo lado, quando a pelve está fixada ao lado oposto pelo oblíquo interno e pelo oblíquo externo do abdome. Além disso, o oblíquo externo superior serve como músculo de fixação na abdução do membro superior do mesmo lado e adução do membro superior do lado oposto. O músculo piramidal segura a linha alba na linha média.

Músculo oblíquo externo do abdome

O músculo oblíquo externo do abdome consiste em oito digitações pontiagudas fixadas às oito costelas inferiores. As fibras mais inferiores inserem-se na metade anterior da crista ilíaca e no ligamento inguinal. Na linha alba, a aponeurose do músculo se interdigita com a do lado oposto e funde-se com o músculo oblíquo interno do abdome subjacente.

Músculo oblíquo interno do abdome

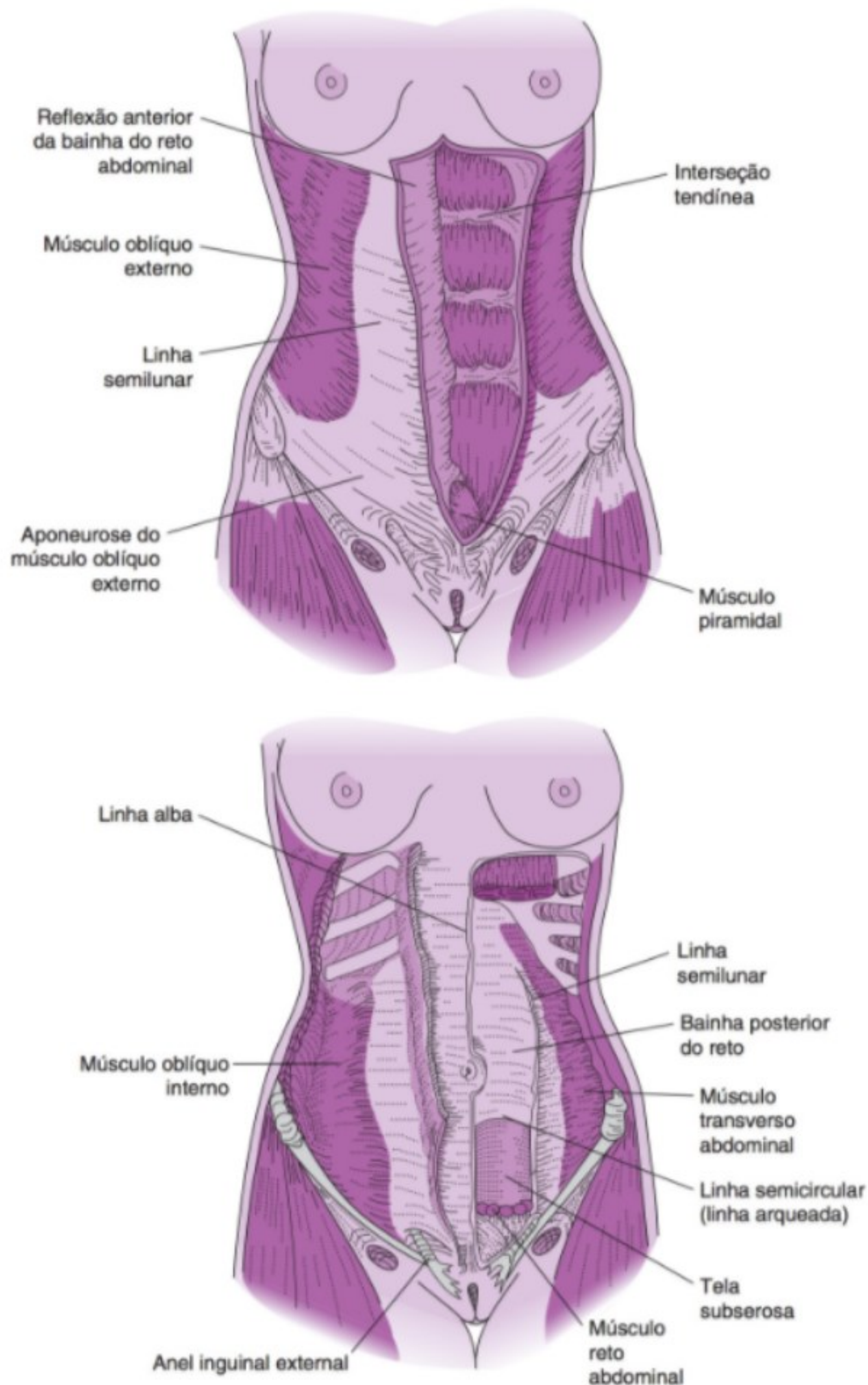
O músculo oblíquo interno do abdome origina-se da fáscia toracolombar, da crista do ílio e do ligamento inguinal. Indo na direção oblíqua oposta, esse músculo se insere nas três cartilagens costais inferiores e na linha alba em cada lado do músculo reto do abdome. A aponeurose ajuda a formar a bainha do músculo reto do abdome, tanto anterior como posteriormente. A lâmina posterior estende-se das inserções costais do músculo reto até abaixo do umbigo.

Músculo transverso do abdome

O músculo transverso do abdome, cujas fibras correm transversalmente e surgem das superfícies internas das seis cartilagens costais inferiores, da fáscia toracolombar, da crista ilíaca e do ligamento inguinal, localiza-se embaixo do oblíquo interno. Inserindo-se na linha alba, a aponeurose do transverso funde-se para formar a lâmina posterior da bainha posterior do reto. A terminação dessa lâmina é denominada linha arqueada, abaixo da qual se situam a fáscia transversal, o panículo adiposo pré-peritoneal e o peritônio. Inferiormente, a aponeurose delgada do músculo transverso do abdome torna-se parte da bainha anterior do reto do abdome.

Músculos retos

Os músculos retos são como faixas que se estendem do tórax ao púbis. São divididos pela linha alba e contornados lateralmente pela linha semilunar. Três interseções tendíneas atravessam a parte superior de cada músculo reto, e uma quarta também pode estar presente abaixo do umbigo. O músculo piramidal, que é um músculo vestigial, está situado anteriormente à parte mais



▲ **Figura 1-7** Musculatura da parede abdominal.

inferior do músculo reto, originando-se do periósteo púbico, no qual se insere. Abaixo da fáscia superficial e revestindo os músculos está a delgada e semitransparente fáscia profunda de revestimento. Suas extensões entram nos músculos laterais e os dividem em feixes espessos.

► Estruturas especiais

Há várias estruturas anatômicas especiais na parede abdominal, incluindo o umbigo, as linhas alba e semilunar e a bainha do músculo reto do abdome.

Umbigo

O umbigo tem posição oposta ao espaço discoidal entre a terceira e a quarta vértebras lombares, aproximadamente 2 cm abaixo do ponto central de uma linha traçada do processo xifoide do esterno ao ápice da sínfise púbica. O umbigo é uma massa densa e rugosa de tecido fibroso encerrado por um anel de fibras aponeuróticas circulares, ao qual se funde na linha alba. Normalmente, é a parte mais forte da parede abdominal. O umbigo também representa a distância mais curta entre a pele e a cavidade abdominal, sendo o local mais comum para entrar no abdome com o trocarte primário durante uma cirurgia laparoscópica.

Linha alba

A linha alba, uma faixa fibrosa formada pela fusão das aponeuroses dos músculos da parede abdominal anterior, assinala o lado medial do músculo reto do abdome; a linha semilunar forma a margem lateral, que corre da ponta da nona cartilagem costal ao tubérculo púbico. A linha alba estende-se do processo xifoide à sínfise púbica, representada acima do umbigo como um sulco mediano raso na superfície.

Bainha do músculo reto e aponeurose do músculo oblíquo externo do abdome

A bainha do músculo reto do abdome serve para sustentar e controlar os músculos retos. Ela contém os músculos reto e piramidal, os ramos terminais dos seis nervos e vasos torácicos inferiores e os vasos epigástricos inferiores e superiores. Na direção craniana, em que essa bainha é mais ampla, sua parede anterior estende-se para cima, no tórax, até o nível da quinta cartilagem costal, e é fixada

ao esterno. A parede mais profunda é fixada ao processo xifoide e às margens inferiores das sétima à nona cartilagens costais, e não se estende para cima no tórax anterior. Na direção caudal, em que a bainha se estreita consideravelmente, a parede anterior é fixada às crista e à sínfise púbicas. Acima da margem costal, na parede torácica anterior, não há bainha completa do reto (Figura 1-8). Em vez disso, o músculo reto é revestido somente pela aponeurose do músculo oblíquo externo. Na região do abdome, na margem lateral do músculo reto, os dois terços superiores da aponeurose do músculo oblíquo interno dividem-se nas lâminas anterior e posterior da aponeurose toracolombar. A lâmina anterior passa em frente ao oblíquo externo e se une à aponeurose desse músculo.

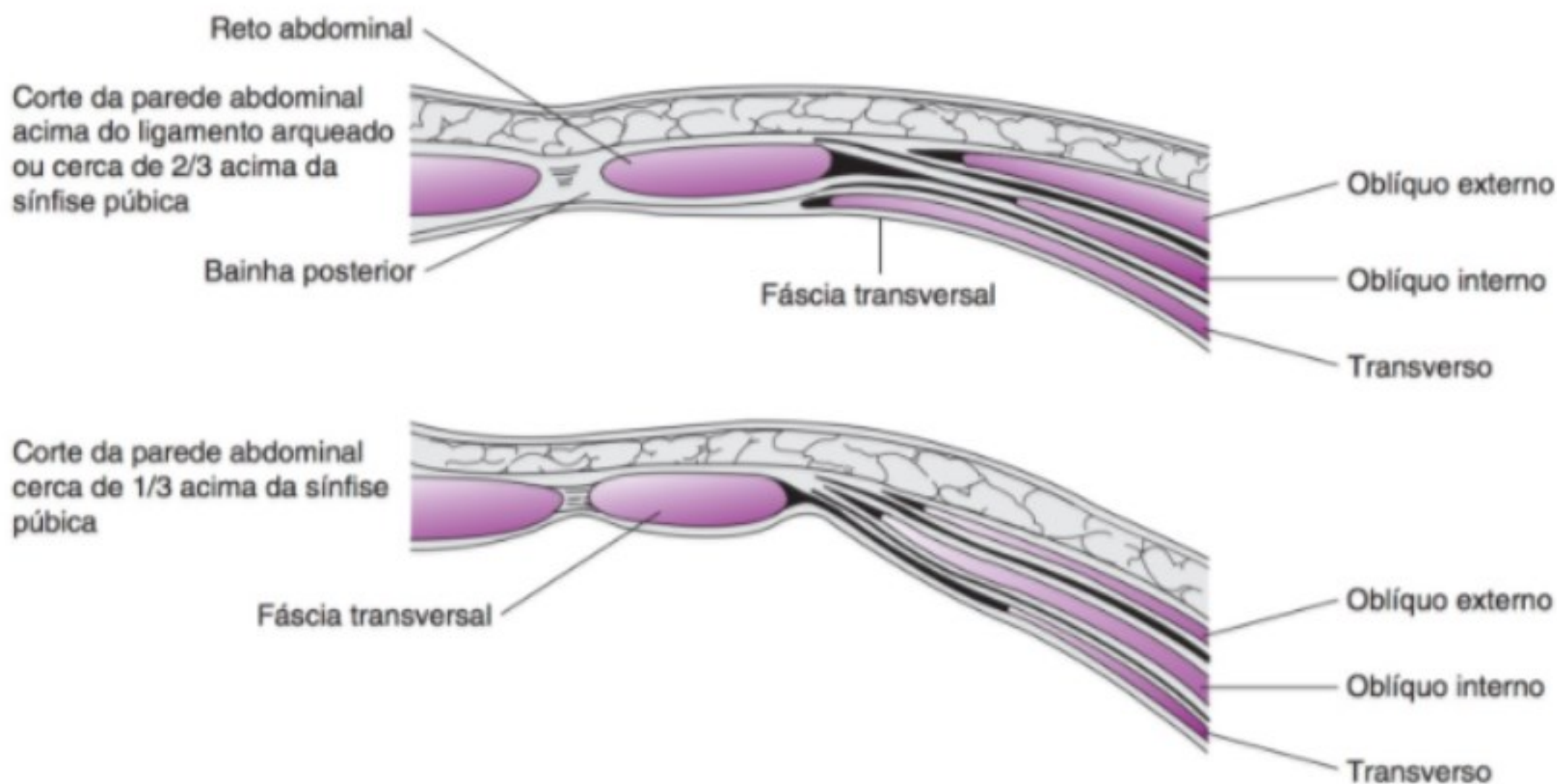
A parede posterior da bainha é formada pela lâmina posterior e pela aponeurose do músculo transverso do abdome. As bainhas anterior e posterior unem-se na linha média. O terço inferior da aponeurose do oblíquo interno não apresenta divisão, formando a parede anterior da bainha, junto às aponeuroses dos músculos oblíquo externo e transverso. A parede posterior é ocupada pela fáscia transversal, que se estende nas superfícies internas dos músculos reto e transverso, separando-os do peritônio e estendendo-se aos ligamentos inguinal e lacunar. Em geral, a transição da aponeurose para a fáscia é razoavelmente clara, assinalada por uma linha curva, chamada linha arqueada.

► Variações dos músculos do abdome

Essas variações têm sido notadas em todos os músculos do abdome.

Músculo reto do abdome

O músculo reto do abdome pode diferir no número de suas inscrições tendíneas e na extensão de seu vínculo torácico. Lapsos



▲ **Figura 1-8** Formação da bainha do músculo reto.

aponeuróticos ou de músculo na parte superior do tórax são remanescentes de um estado mais primitivo em que o músculo se estendia até o pescoço. Também tem sido observada a ausência da totalidade ou de parte desse músculo. O músculo piramidal pode estar ausente, apenas pouco desenvolvido, duplo ou ascendente até o umbigo.

Músculo oblíquo externo do abdome

O músculo oblíquo externo varia na medida de sua origem das costelas. Seus largos feixes podem estar separados por tecido frouxo da principal protuberância do músculo, na sua área profunda ou na superficial. O feixe anterior supracostal é raro, sendo encontrado, às vezes, na porção superior da parede torácica. Também podem ser encontradas inscrições tendíneas transversas.

Músculo oblíquo interno do abdome

O músculo oblíquo interno do abdome, às vezes, se desvia, tanto em suas inserções como na extensão do desenvolvimento da parte carnuda do músculo. Raramente, estão presentes inscrições tendíneas, ou a divisão posterior forma um músculo extra com 7 a 7,5 cm de extensão, separado do oblíquo interno por um ramo do nervo ílio-hipogástrico e um ramo da artéria ilíaca circunflexa profunda.

Músculo transverso do abdome

O músculo transverso do abdome flutua muito na extensão do seu desenvolvimento, mas é raro estar ausente. Ocasionalmente, estende-se abaixo até o ligamento redondo do útero e às vezes se situa acima da espinal ilíaca anterossuperior (espinal anterossuperior). No entanto, em geral ocupa uma posição intermediária.

PELVE ÓSSEA

A pelve (Fig. 1-9) é um anel de ossos em forma de bacia que marca a margem distal do tronco. Assenta-se sobre as extremidades inferiores e sustenta a coluna vertebral. É composta por dois ossos inominaados, um de cada lado, unidos na superfície anterior e articulados com o sacro na superfície posterior. As duas principais divisões pélvicas são a pelve maior (pelve superior ou falsa) e a pelve menor (pelve inferior ou verdadeira). A pelve maior consiste principalmente no espaço superior à linha iliopectínea, incluindo as duas fossas ilíacas e a região existente entre elas. A pelve menor, localizada abaixo da linha iliopectínea, é limitada anteriormente pelos ossos do púbis, posteriormente pelo sacro e pelo cóccix, e lateralmente pelo ísquio e um pequeno segmento do ílio.

► Osso inominaado

O osso inominaado é composto por três partes: ílio, ísquio e púbis.

Ílio

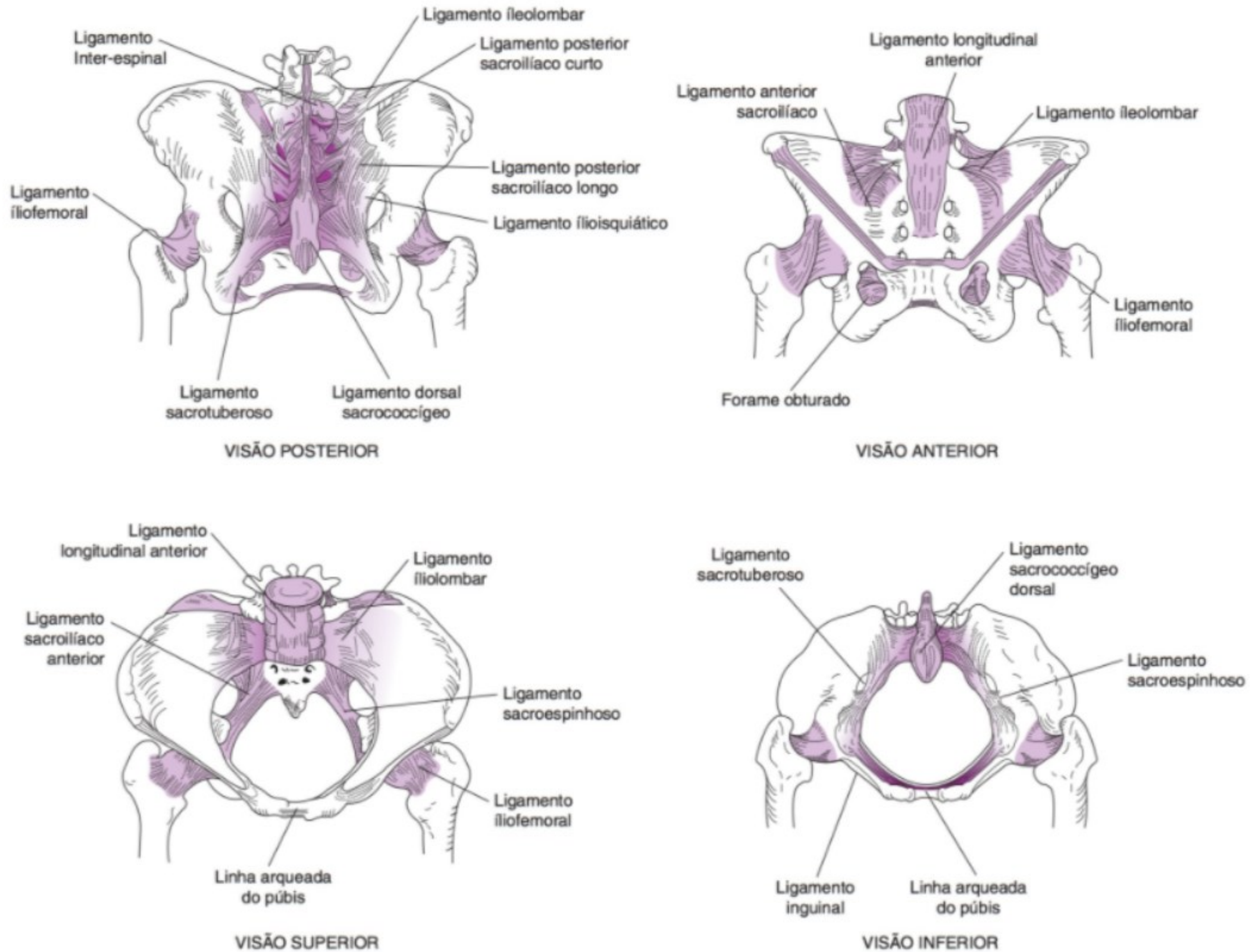
O ílio consiste em uma parte superior laminar, ou asa do ílio, e uma parte inferior mais espessa, chamada corpo do ílio. O corpo do ílio forma a porção superior do acetábulo e se une aos corpos do ísquio e do púbis. A superfície medial do ílio apresenta-se como uma grande área côncava: sua porção anterior é a fossa ilíaca; a porção posterior, menor, é composta de uma parte superior irregular, a tuberosidade ilíaca, e uma parte inferior que contém uma grande superfície para a articulação com o sacro. Na margem medial inferior da fossa ilíaca, uma crista arredondada, a linha arqueada, termina anteriormente na eminência iliopúbica (eminência iliopectínea). Posteriormente, a linha arqueada é contínua com a margem anterior da asa do sacro por todo o aspecto anterior da junção sacroilíaca. Anteriormente, essa linha é contínua com a crista ou pecten no ramo superior do púbis.

A face glútea (face lateral ou dorso do ílio) é atravessada por três cristas: as linhas glúteas posterior, anterior e inferior. A margem superior é denominada crista, em cujas duas extremidades estão as espinais ilíacas anterossuperior e posterossuperior. A principal característica da margem anterior do ílio é a rígida espinal ilíaca anteroinferior. Importantes aspectos da margem posterior são as espinais ilíacas posterossuperior e posteroinferior e, abaixo desta última, a incisura isquiática maior, cuja parte inferior é limitada pelo ísquio. A margem inferior do ílio participa na formação do acetábulo.

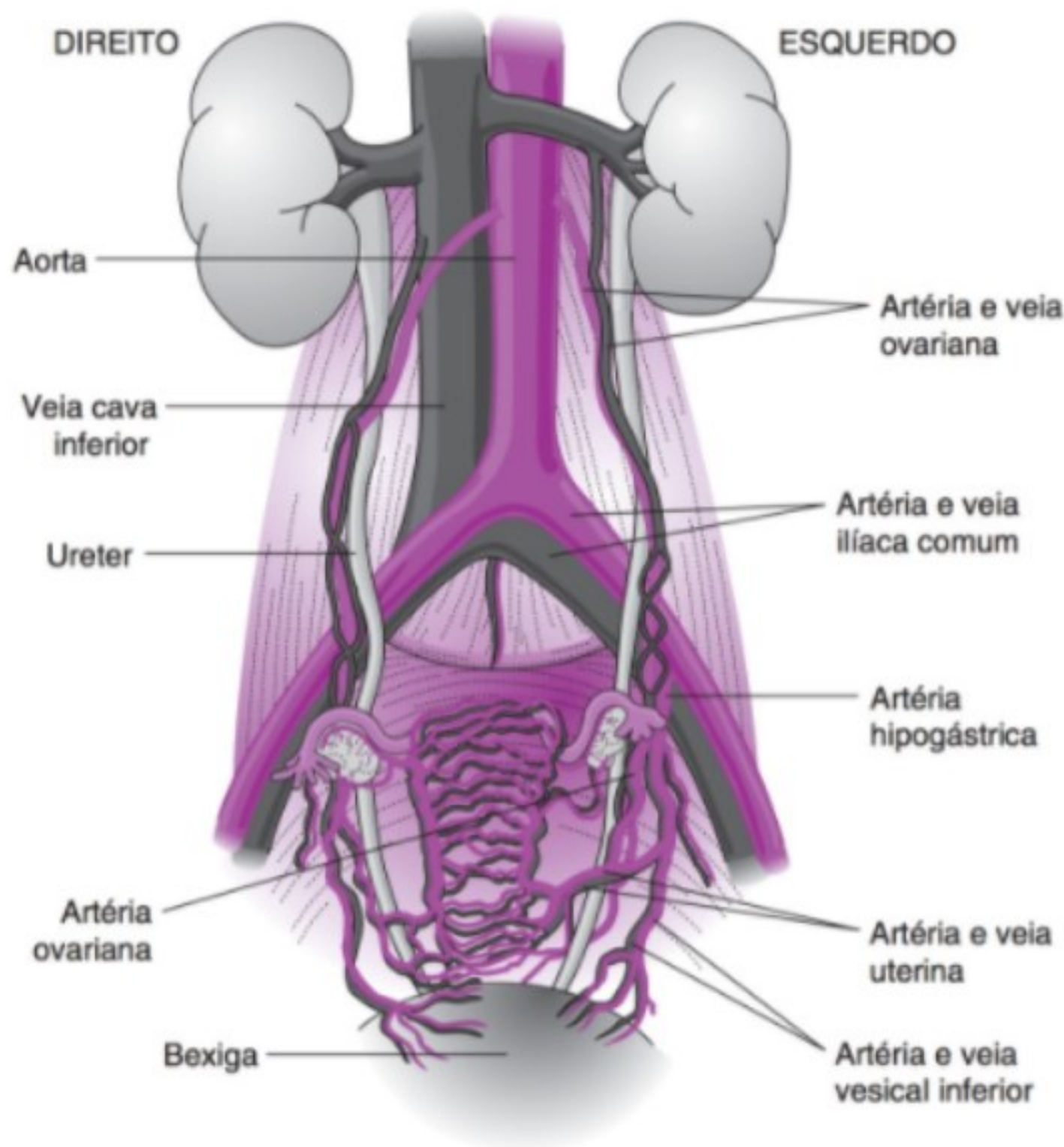
A principal vasculatura (Fig. 1-10) do osso inominaado é visível quando o osso é mais compacto. O sangue irriga a superfície interna do ílio mediante ramificações das artérias iliolombar, ilíaca circunflexa profunda e obturatória por forames na crista, na fossa ilíaca e abaixo da linha terminal próxima à incisura isquiática maior. A superfície externa do ílio é irrigada, principalmente abaixo da linha glútea inferior, por meio de vasos nutrícios derivados das artérias glúteas. O ramo inferior da parte profunda da artéria glútea superior forma a artéria nutrícia externa do ílio e continua em seu curso para se anastomosar com a artéria circunflexa lateral. Ao deixar a pelve, abaixo do músculo piriforme, divide-se em vários ramos, dos quais um grupo passa para a articulação do quadril.

Ísquio

O ísquio é composto de corpo, ramos superior e inferior e uma tuberosidade. O corpo do ísquio é a parte mais pesada do osso e está ligado aos corpos do ílio e do púbis, formando o acetábulo. Apresenta três superfícies: (1) a superfície interna lisa continua acima com o corpo do ílio e abaixo com a superfície interna do ramo superior do ísquio; em conjunto, essas partes formam a porção posterior da parede lateral da pelve menor; (2) a superfície externa do ísquio é a porção que entra na formação do acetábulo; (3) a superfície posterior é a área convexa entre a borda do acetábulo e a margem posterior, sendo separada do túber isquiático (tuberosidade) por um amplo sulco. A margem posterior, com o ílio, forma a margem óssea da incisura isquiática maior. O ramo superior do ísquio desce do corpo do osso para se unir ao ramo inferior em um ângulo de aproximadamente 90 graus.



▲ **Figura 1-9** A pelve óssea. (Gentilmente cedida por Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange; 1983.)



▲ **Figura 1-10** Irrigação sanguínea da pelve.

O grande túber isquiático e sua porção inferior estão situados na convexidade desse ângulo. A porção inferior do túber forma o ponto de apoio na posição sentada. A superfície posterior é dividida em duas áreas por uma linha oblíqua. A incisura isquiática menor ocupa a margem posterior do ramo superior, entre a espinal isquiática e o túber isquiático. O ramo inferior, como é direcionado anteriormente, une-se ao ramo inferior do púbis, formando o arco púbico (arco isquiopúbico).

O isquio é irrigado com sangue das artérias obturatória medial e circunflexa lateral. Os maiores vasos estão situados entre o acetábulo e o túber isquiático.

Púbis

O púbis é composto de um corpo e dois ramos, superior e inferior. O corpo do púbis contribui para a formação do acetábulo, unindo-se ao corpo do ílio na eminência iliopúbica e ao corpo do ísquio na região da incisura do acetábulo. O ramo superior do púbis estende-se do corpo, medial e anteriormente, para encontrar o ramo correspondente do lado oposto na sínfise púbica. A porção medial ou anterior do ramo superior é larga e achatada anteroposteriormente. Inicialmente, chamado "o corpo", o púbis apresenta uma superfície externa e uma interna, a face sinfisial, e uma margem superior, ou crista púbica.

Aproximadamente a 2 cm da margem medial desse ramo e alinhado com a margem superior encontra-se o tubérculo púbico proeminente, um importante ponto de referência. Abaixo da crista, situam-se as superfícies anterior e posterior ou profunda. A porção medial do ramo superior continua, abaixo, com o ramo inferior do púbis, e a parte lateral apresenta, anterossuperiormente, uma área ampla e lisa, atrás da qual se encontra uma crista irregular, a linha pectínea do púbis, que forma a parte anterior da linha terminal. Na frente e abaixo da linha pectínea do púbis, está a crista obturatória, que vai do tubérculo púbico à incisura do acetábulo. No aspecto inferior do ramo superior do púbis, encontra-se o sulco obturatório. O ramo inferior do púbis é contínuo com o ramo superior e segue para baixo e para trás, unindo-se ao ramo inferior do ísquio e formando o "arco isquiopúbico". O púbis recebe sangue dos ramos púbicos da artéria obturatória e de ramos das artérias circunflexas medial e lateral.

► **Sínfise pública**

A sínfise púbica é uma junção sinartrodial das faces sínfisais dos ossos do púbis. Os ligamentos a ela associados são: (1) o disco interpúbico (fibrocartilagem interpúbica); (2) o ligamento púbico superior; (3) o ligamento púbico inferior; e (4) o ligamento

arqueado. O disco interpúbico é mais compacto na frente do que atrás e se projeta além das margens dos ossos, especialmente no aspecto posterior, unindo-se intimamente com os ligamentos em suas margens. Às vezes, é inteiramente entrelaçado, mas com frequência o disco interpúbico apresenta uma fissura estreita e alongada, com líquido no espaço intersticial, dividindo parcialmente esse disco em duas placas.

O disco interpúbico é intimamente aderente à camada de cartilagem hialina que reveste a face sínfial de cada osso púbico. O ligamento púbico superior estende-se lateralmente ao longo da crista púbica, em cada lado do tubérculo púbico, unindo-se, na linha média, ao disco interpúbico. O forte e espesso ligamento púbico inferior é conectado intimamente com o revestimento fascial dos músculos que se originam nos ramos associados do púbis. Esse revestimento consiste em vários estratos de fibras espessas entrecruzadas, com diferentes graus de obliquidade, o estrato superficial sendo o mais oblíquo, e o inferior estendendo-se sobre a articulação. O ligamento arqueado é uma faixa espessa de fibras muito conectadas que preenche o ângulo entre os ramos púbicos, formando uma cobertura arredondada e lisa sobre o arco púbico. Nos aspectos articulares anterior e posterior, esse ligamento emite fibras entrecruzadas que, ao se entrelaçarem, fortalecem a articulação.

► Sacro

O sacro é formado, no adulto, pela união de cinco ou seis vértebras sacrais; raramente, a quinta vértebra lombar é parcialmente fundida com ele. Esse processo de união é conhecido como "sacralização" na coluna vertebral. O sacro constitui a base da coluna vertebral. Como um osso simples, considera-se que tem uma base, um ápice, duas faces (pélvica e dorsal) e duas partes laterais. A base do sacro está voltada para cima e é composta principalmente de uma parte central, formada pela face superior do corpo da primeira vértebra sacral, e de duas áreas laterais de asas. A base (corpo) articula-se, por meio de um disco fibrocartilaginoso, com o corpo da quinta vértebra lombar. As asas do sacro representam os pesados processos transversos da primeira vértebra sacral, que se articulam com os dois ossos ilíacos. A margem anterior da base é denominada promontório e forma o ângulo sacrovertebral com a quinta vértebra lombar. A margem anterior arredondada de cada asa constitui a parte posterior (parte sacral) da linha terminal.

A face pélvica do sacro é rugosa e convexa. Em sua linha média, está a crista sacral mediana (processos espinais fusionados), e em cada lado há uma área achatada, formada pelas lâminas fusionadas das vértebras sacrais. As lâminas da quinta vértebra e, em muitos casos, as da quarta vértebra, e raramente as da terceira, são incompletas (as espinas também estão ausentes), deixando, assim, uma ampla abertura para a parede dorsal do canal sacral, conhecida como hiato sacral. Lateralmente às lâminas, estão as cristas articulares (direita e esquerda), alinhadas com os processos articulares superiores pareados, situados acima. Os processos laterais articulam-se com os processos articulares inferiores da quinta vértebra lombar. As extensões inferiores das cristas articulares formam os cornos sacrais, que se ligam lateralmente ao hiato sacral e estão vinculados aos cornos

coccígeos. Os cornos podem ser palpados em vida e são importantes pontos de referência que indicam a abertura inferior do canal sacral (para a anestesia sacrocaudal).

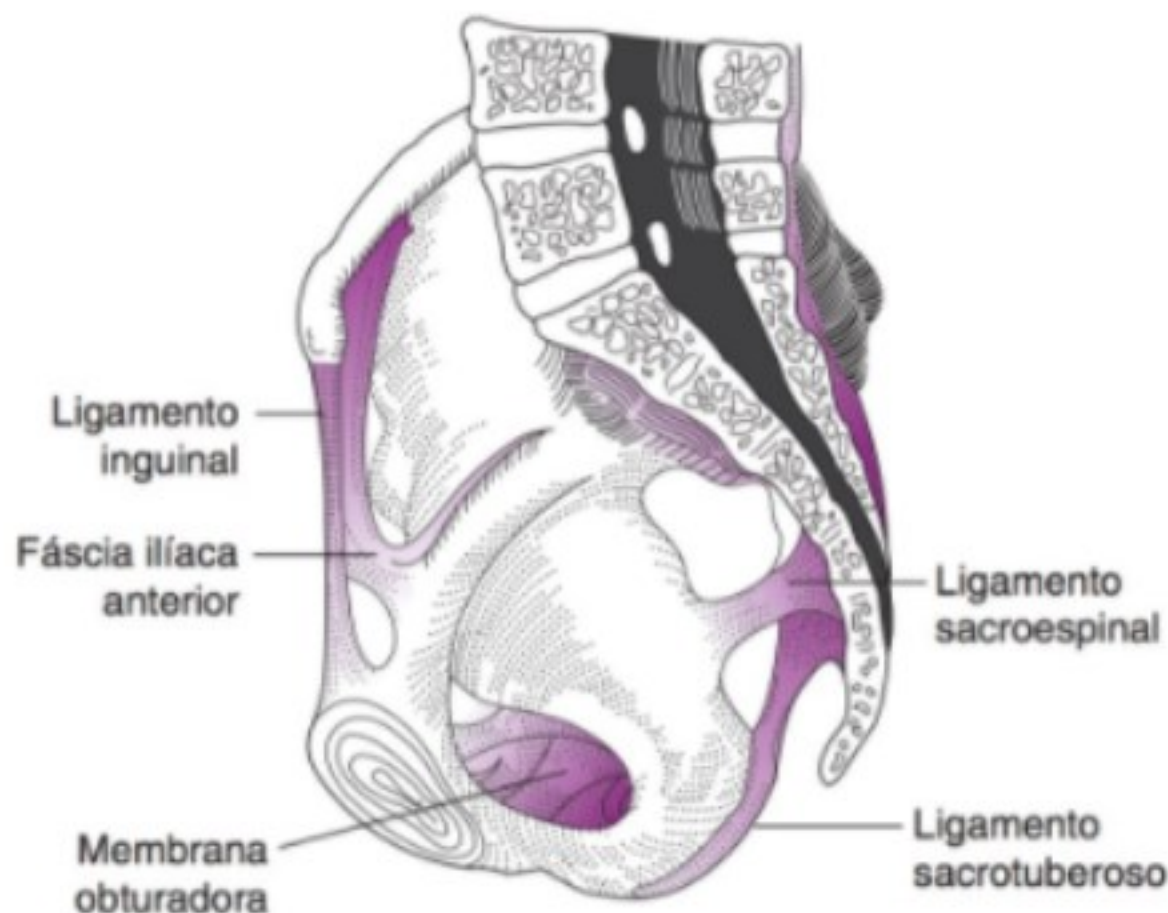
As partes laterais do sacro são formadas pela fusão dos processos transversos das vértebras sacrais. Formam, dorsalmente, a linha de elevações chamadas de cristas sacrais laterais. As partes correspondentes às três primeiras vértebras são particularmente compactas e apresentam uma grande área voltada para a lateral, chamada face articular, que se articula com o sacro. Atrás da face articular, o osso rugoso é chamado tuberosidade sacral e está voltado para a tuberosidade do ílio. O ápice do sacro é a pequena área formada pela superfície inferior da base da quinta parte do sacro. O cóccix é formado por quatro (raramente três ou cinco) vértebras caudais ou coccígeas. As segunda, terceira e quarta partes com frequência são fusionadas em um único osso que se articula com a primeira parte por meio de uma fibrocartilagem. O cóccix inteiro pode tornar-se ossificado e fusionado com o sacro (articulação sacrococcígea).

O sacro recebe sua irrigação sanguínea da artéria sacral mediana, que se estende da bifurcação da aorta à ponta do cóccix, e das artérias sacrais laterais, que se originam como uma única artéria que imediatamente se divide ou como dois vasos distintos provenientes da artéria hipogástrica. O ramo lombar inferior da artéria sacral mediana ramifica-se sobre as partes laterais do sacro, passando atrás, entre a última vértebra e o sacro, para se anastomosar acima com as artérias lombares e abaixo com a artéria glútea superior. Os ramos sacrais laterais (em geral, quatro) anastomosam-se anteriormente ao cóccix com ramos da artéria sacral inferior que se originam da artéria hipogástrica. Os ramos sacrais laterais emitem pequenos ramos espinais que atravessam os forames sacrais e irrigam o canal sacral e a porção posterior do sacro.

► Articulação sacroilíaca

A articulação sacroilíaca é uma articulação diartrodial com superfícies irregulares. As faces articulares são cobertas por uma camada de cartilagem, e a cavidade articular é uma fenda estreita. No sacro, a cartilagem é hialina em suas partes mais profundas, mas muito mais espessa do que a do ílio. Uma cápsula articular está conectada às margens das faces articulares, e os ossos são unidos pelos ligamentos sacroilíacos anteriores, posteriores longos e curtos, e interósseos. Além disso, há três ligamentos (Fig. 1-11), classificados como pertencentes à própria cintura pélvica, que também servem como ligamentos acessórios à articulação sacroilíaca: os ligamentos iliolumbar, sacrotuberal e sacroespinal.

Os ligamentos sacroilíacos anteriores unem a base e a parte lateral do sacro ao ílio, fundindo-se ao periósteo da face pélvica e, no ílio, alcançando a linha arqueada para se fixarem nos sulcos paraglenoides. Os ligamentos sacroilíacos posteriores são extremamente fortes e, em essência, consistem em dois conjuntos de fibras, profundo e superficial, que formam os ligamentos sacroilíacos posteriores curto e longo, respectivamente. O ligamento sacroilíaco posterior curto estende-se, inferior e medialmente, da tuberosidade ilíaca, atrás da face articular e da espinal ilíaca posteroinferior, à área traseira da parte lateral do sacro e ao



▲ **Figura 1-11** Ligamentos da pelve.

processo articular superior do sacro, incluindo a área entre este último e o primeiro forame sacral.

O ligamento sacroilíaco posterior longo estende-se inferiormente da espinal ilíaca posterossuperior para o segundo, o terceiro e o quarto tubérculos articulares na face dorsal do sacro. Esse ligamento cobre parcialmente o ligamento curto e continua, abaixo, com o ligamento sacrotuberal. Os ligamentos interósseos são os mais fortes de todos e consistem em fibras de diferentes comprimentos que passam em várias direções entre os dois ossos. Estendem-se da superfície rugosa da tuberosidade sacral à superfície correspondente no aspecto lateral do sacro, acima e atrás da face articular.

► Ligamentos

O ligamento sacrotuberal, do mesmo modo que o ligamento sacroilíaco posterior longo, é conectado, acima, à crista ilíaca e à espinal ilíaca posterior e ao aspecto posterior das três vértebras sacrais inferiores. Abaixo, é conectado principalmente à margem medial do túber isquiático. Na outra extremidade, algumas fibras se estendem para frente, ao longo da superfície interna do ramo do ísquio, formando o processo falciforme do ligamento sacrotuberal. Outras fibras posteriores continuam nos tendões do jarrete.

O ligamento sacroespinal é triangular e delgado, estendendo-se da margem lateral do sacro e do cóccix à espinal isquiática. Esse ligamento passa medialmente (com profundidade) ao ligamento sacrotuberal e é com este parcialmente conectado, ao longo da margem lateral do sacro.

O ligamento iliolumbar conecta a quarta e a quinta vértebras lombares com a crista ilíaca. Esse ligamento origina-se do processo transversal da quinta vértebra lombar, onde está intimamente entrelaçado com o ligamento sacrolombar. Algumas de suas fibras espalham-se inferiormente sobre o corpo da quinta vértebra, enquanto outras se elevam para o disco intervertebral

situado acima. O ligamento iliolumbar está vinculado ao lábio interno da crista ilíaca por aproximadamente 5 cm. O ligamento sacrolombar geralmente é inseparável do ligamento iliolumbar, sendo considerado parte desse ligamento.

► Forames

Diversos forames estão presentes na pelve óssea. O ligamento sacroespinal separa o forame isquiático maior do menor. Esses forames são subdivisões de um grande espaço intercalar entre o ligamento sacrotuberal e o fêmur. O músculo piriforme sai da pelve para a coxa pelo forame isquiático maior, acompanhado pelos vasos e nervos glúteos. Os vasos pudendos internos, o nervo pudendo e o nervo para o músculo obturador interno também saem da pelve por esse forame e depois entram na região perineal através do forame isquiático menor. Entretanto, o músculo obturador interno sai da pelve pelo forame isquiático menor.

O forame obturado está situado entre o ísquio e o púbis. A membrana obturadora ocupa o forame obturado e está conectada continuamente com a superfície interna da margem óssea, exceto acima, onde a membrana faz uma ponte com o sulco obturatório, convertendo-o no canal obturatório, o qual dá passagem ao nervo e aos vasos obturatórios.

Em cada lado da parte central da face pélvica do sacro, existem quatro forames sacrais anteriores pelos quais passam os quatro primeiros nervos sacrais. De modo correspondente, na face dorsal há quatro forames sacrais posteriores para transmissão dos pequenos ramos posteriores dos quatro primeiros nervos sacrais.

TIPOS DE PELVES

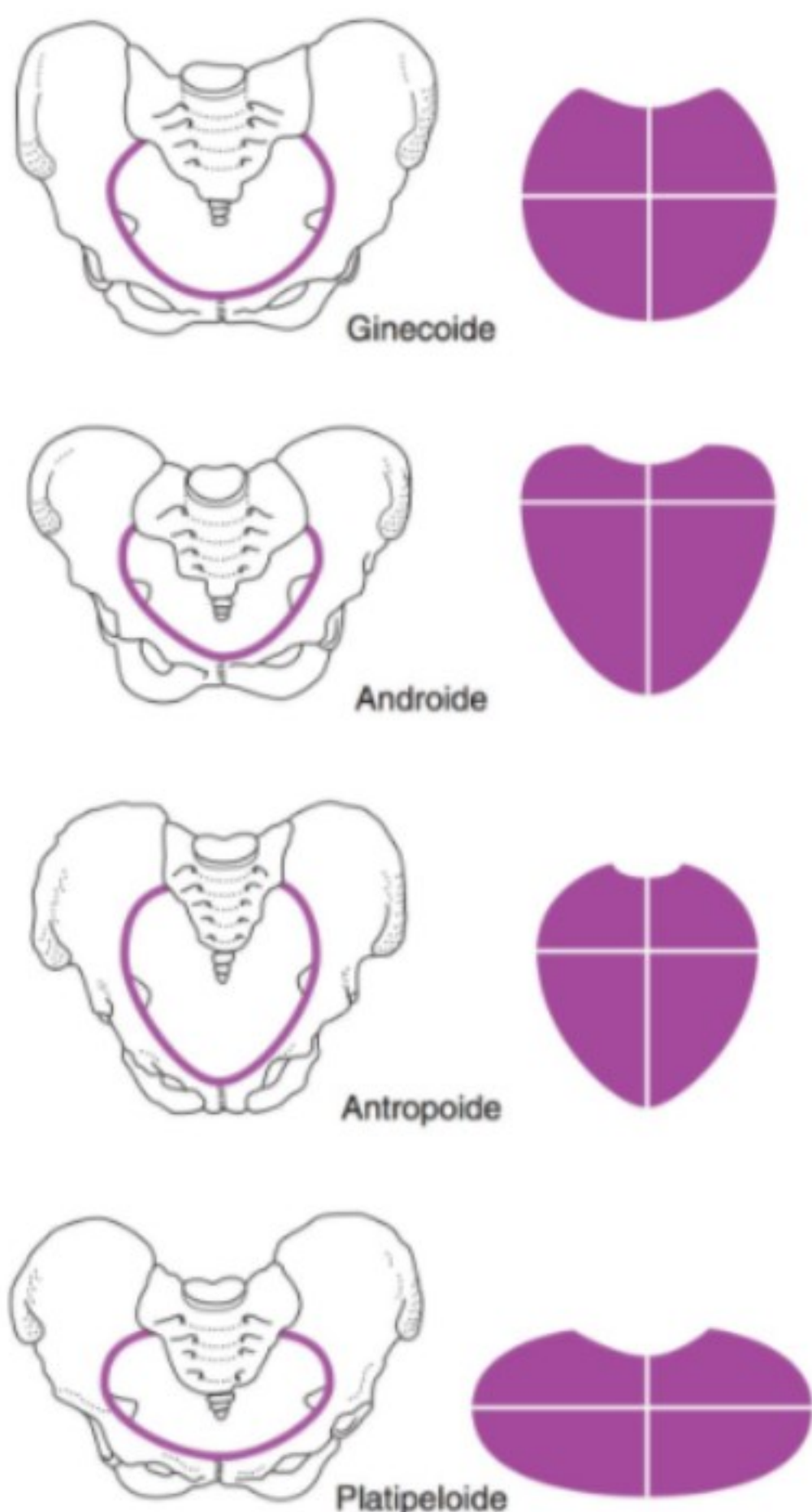
A avaliação da pelve é mais bem realizada mediante uso do conjunto de critérios de Caldwell e Moloy, fundamentado em quatro tipos básicos de pelves: (1) ginecoide (do grego, *gyne*, significando mulher); (2) androide (do grego, *aner*, homem); (3) antropoide (do grego, *anthropos*, humano); e (4) platipeloide (do grego, *platys*, largo, e *pella*, tigela) (Fig. 1-12).

Ginecoide

Em sua forma pura, a pelve ginecoide proporciona uma abertura arredondada, levemente oval ou elíptica, com uma antecâmara perfeitamente circular (segmento anterior). Esse tipo de pelve tem segmento posterior espaçoso, bem arredondado, incisura sacroisquiática adequada, sacro côncavo, com alguma inclinação sacral para trás, e arco dos ramos púbicos do tipo normando. A pelve ginecoide tem paredes laterais retas e amplos diâmetros intertuberais e interespinosos. Os ossos são essencialmente médios em peso e estrutura.

Androide

A pelve androide tem uma abertura em forma de cunha, antecâmara estreita, segmento posterior achatado e incisura



▲ **Figura 1-12** Tipos de pelves. As linhas brancas nos diagramas da direita (segundo Steele) mostram os maiores diâmetros das pelves na esquerda. (Gentilmente cedida por Benson, RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange; 1983.)

sacroisquiática estreita, com o sacro inclinando-se para frente. As paredes laterais são convergentes, e os ossos têm estrutura média a pesada.

Antropoide

A pelve antropoide é caracterizada por uma abertura oval, estreita e longa, segmentos anterior e posterior extensos e estreitos, ampla incisura sacroisquiática e sacro longo e estreito, frequentemente com seis segmentos sacrais. O arco subpúbico pode ser anguloso do tipo gótico, ou arredondado do tipo normando. As paredes laterais retas são características da pelve antropoide,

cujos diâmetros intertuberais e interespinosos são menores do que os da pelve ginecoide média. É comum uma estrutura óssea média.

Platipeloide

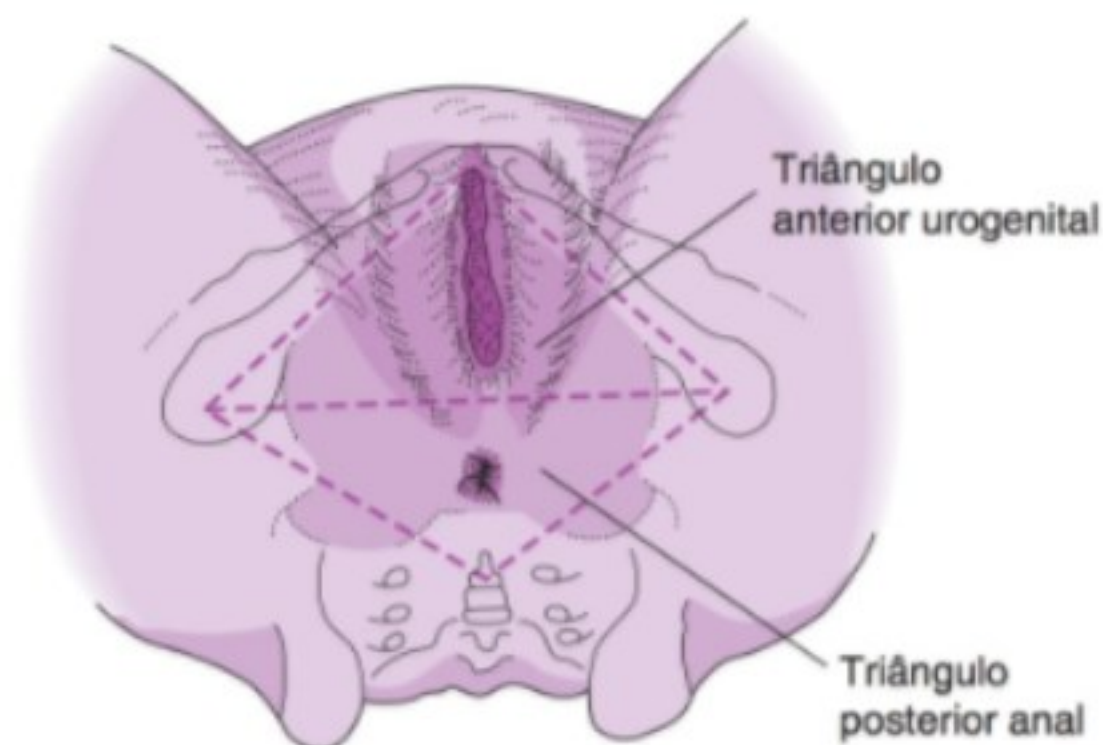
A pelve platipeloide tem uma abertura oval distinta, com ângulo/canto retropúbico arredondado e muito amplo, e segmento posterior achatado e mais amplo. A incisura sacroisquiática é estreita e tem uma inclinação sacral normal, embora muitas vezes seja pequena. O arco subpúbico é muito amplo, e as paredes laterais são retas, com amplos diâmetros intertuberais e interespinosos.

Em qualquer caso individual, a pelve pode ser de um dos quatro tipos "puros" ou uma combinação de tipos mistos. Quando se discutem as formas pélvicas intermediárias, em geral é descrito primeiramente o segmento posterior com suas características, depois o segmento anterior (p. ex., antropoide-ginecoide, androide-antropoide ou platipeloide-ginecoide). É impossível ter uma pelve platipeloide-antropoide ou uma platipeloide-androide.

► Relações pélvicas

Algumas relações importantes devem ser lembradas, iniciando-se com as da abertura pélvica. O diâmetro transverso da abertura é o maior diâmetro, em que o osso está presente para uma circunferência de 360°. Esse diâmetro estende-se da linha pectínea à linha pectínea do púbis e denota a separação dos segmentos anterior e posterior da pelve. Nas pelves clássicas (ginecoides), um plano vertical proveniente do diâmetro transverso da abertura atravessa o nível do diâmetro interespinoso na espinal isquiática.

No entanto, essas relações talvez não sejam reais em pelves combinadas ou intermediárias (tipo misto). O diâmetro transverso anterior da abertura da pelve vai da proeminência pectínea à proeminência pectínea; um plano vertical proveniente do diâmetro transverso anterior atravessa os túberes isquiáticos. Para uma boa função da pelve, o diâmetro transverso anterior nunca deve ter mais de 2 cm de extensão do que o diâmetro transverso (Fig. 1-13).



▲ **Figura 1-13** Triângulos urogenital e anal.

Conjugata obstétrica

A conjugata obstétrica difere da conjugata diagonais e da conjugata verdadeira. É representada por uma linha traçada da porção posterossuperior da sínfise púbica (em que o osso existe para uma circunferência de 360°) à interseção com o sacro. Esse ponto não é, necessariamente, o promontório da base do sacro. A conjugata obstétrica é dividida em dois segmentos: (1) o sagital anterior, originando-se na interseção da conjugata obstétrica com o diâmetro transversal da abertura e terminando na sínfise púbica; e (2) o sagital posterior, originando-se no diâmetro transversal da abertura até o ponto de interseção com o sacro.

Diâmetro interespinoso

O diâmetro mais significativo na pelve média é o diâmetro interespinoso, representado por um plano que passa da espinal isquiática à espinal isquiática. O diâmetro sagital posterior da pelve média é uma linha bisettriz traçada em ângulo reto do meio do diâmetro interespinoso, no mesmo plano, a um ponto de interseção com o sacro. Esse é o ponto de maior importância na pelve média. Às vezes, se diz que o diâmetro sagital posterior deve ser traçado do segmento posterior da linha interseccional do diâmetro interespinoso, em um plano da superfície inferior da sínfise, diretamente desse diâmetro ao sacro. No entanto, essa configuração com frequência coloca o diâmetro sagital posterior em posição inferior à do diâmetro interespinoso na pelve. É o diâmetro interespinoso, em conjunto com o diâmetro sagital posterior da pelve média, que determina se há, ou não, um espaço adequado para a descida e a extensão da cabeça durante o trabalho de parto.

Diâmetro intertuberal

O diâmetro intertuberal da abertura pélvica refletirá a extensão do seu diâmetro transversal anterior (i.e., o primeiro não pode ser maior do que o último, se estiverem presentes paredes laterais convergentes ou retas). Portanto, o diâmetro intertuberal determina, na entrada, o espaço disponível no segmento anterior da pelve, e, de modo semelhante, o grau de convergência influi no comprimento do diâmetro biparietal na saída.

Diâmetro sagital posterior

O diâmetro sagital posterior da abertura pélvica é uma linha de interseção traçada do meio do diâmetro intertuberal à junção sacrococcígea e reflete a inclinação do sacro na direção da saída pélvica para acomodação da cabeça durante o parto. Deve-se ressaltar que as medidas complexas da pelve têm um nível mínimo de significância. A avaliação da pelve para uma dada gestação, o tamanho do feto para uma determinada pelve e os procedimentos de encaixe no trabalho de parto são muito mais importantes.

► Aberturas da pelve verdadeira

Diz-se que a pelve verdadeira tem uma “entrada” superior e uma “saída” inferior. Iniciando posteriormente, a entrada

pélvica para a pelve menor é limitada por: (1) promontório da base do sacro; (2) linha terminal, composta pela margem anterior da asa do sacro, linha arqueada do ílio e linha pectínea do púbis; e (3) margem superior ou crista púbica, terminando medialmente na sínfise. O conjugado ou o diâmetro anteroposterior se origina do centro do promontório para a sínfise púbica, com dois conjugados reconhecidos: (1) o conjugado verdadeiro, medido do promontório ao ápice da sínfise; e (2) o conjugado diagonal, medido do promontório à base da sínfise.

O diâmetro transversal é medido pela maior amplitude da entrada pélvica. O diâmetro oblíquo corre da articulação sacroilíaca de um lado à eminência iliopúbica do outro. A saída pélvica, que se volta para baixo e levemente para trás, é muito irregular. Iniciando anteriormente, essa saída é limitada por: (1) ligamento arqueado do púbis (na linha média), (2) arco isquiopúbico, (3) túber isquiático, (4) ligamento sacrotuberal, e (5) cóccix (na linha média). Seu diâmetro anteroposterior é traçado da margem inferior da sínfise púbica ao ápice do cóccix. O diâmetro transversal passa entre as superfícies medianas dos túberes isquiáticos.

REGIÃO INGUINAL

A região inguinal das paredes abdominais é limitada medialmente pelo músculo reto do abdome, superiormente pela linha que conecta as espinais ilíacas anterossuperiores e inferiormente pelo ligamento inguinal. Essa região contém oito camadas de parede abdominal, que são, da mais externa para a mais interna: (1) a pele, (2) a tela subcutânea do abdome (tecido subcutâneo), (3) a aponeurose do músculo oblíquo externo do abdome, (4) o músculo oblíquo interno, (5) o músculo transversal do abdome (abaixo da margem livre, esta camada é incompleta), (6) a fáscia transversal, (7) os tecidos subperitoneais adiposo e conectivo, e (8) o peritônio. A tela subcutânea do abdome consiste na fáscia intermédia de revestimento adiposo superficial (fáscia de Camper), a qual é contínua com a tela subcutânea de todo o corpo e no estrato membranoso mais profundo (fáscia de Scarpa), que reveste o terço inferior da parede abdominal e o lado medial da virilha, ambos juntando-se abaixo do ligamento inguinal para formar a fáscia lata da coxa.

► Anel inguinal superficial (externo)

Uma evaginação triangular da aponeurose do oblíquo externo do abdome, o anel inguinal superficial (anel inguinal subcutâneo) (anel abdominal externo), é limitada por uma aponeurose em suas margens e inferiormente pelo ligamento inguinal. O pilar medial ou superior é mais fraco e está ligado à sínfise púbica; o pilar lateral ou inferior é mais forte e se incorpora ao ligamento inguinal, quando passa ao tubérculo púbico. As margens cortantes do anel são atribuídas ao súbito adelgaçamento da aponeurose. Na mulher, o ligamento redondo do útero passa através desse anel. O anel inguinal superficial é muito mais fraco na mulher do que no homem, e a parede abdominal é relativamente mais forte nessa região.

► Anel inguinal profundo (interno)

O anel inguinal profundo (anel inguinal abdominal) (anel abdominal interno) é o orifício arredondado de uma expansão afunilada da fáscia transversal, que se localiza aproximadamente 2 cm acima do ligamento inguinal e a meio caminho entre a espinal ilíaca anterossuperior e a sínfise púbica. Medialmente, é limitado pelos vasos epigástricos inferiores; a artéria ilíaca externa está situada abaixo. O anel inguinal profundo representa a área em que o ligamento redondo do útero emerge do abdome. A área triangular medial à artéria epigástrica inferior, limitada abaixo pelo ligamento inguinal e pela margem lateral da bainha do reto, é conhecida como trígono inguinal (triângulo de Hesselbach), o sítio das hérnias diretas congênitas.

► Canal inguinal

Na mulher, o canal inguinal não é bem demarcado, mas normalmente dá passagem ao ligamento redondo do útero, a uma veia, a uma artéria proveniente do útero, que forma uma anastomose crucial com as artérias labiais, e à adiposidade extraperitoneal. O ovário fetal, como os testículos, é um órgão abdominal e possui um gubernáculo que se estende de seu polo inferior abaixo e adiante para um ponto correspondente ao anel inguinal profundo, através do qual continua até os lábios maiores do pudendo feminino (lábios maiores).

O processo vaginal é uma evaginação do peritônio no nível do anel inguinal profundo, que ocorre durante o terceiro mês fetal. No homem, o processo vaginal desce com os testículos. O processo vaginal da mulher é rudimentar, mas ocasionalmente se encontra um pequeno divertículo peritoneal atravessando parte da região inguinal; esse divertículo é denominado processo vaginal do peritônio (canal de Nuck). Em vez de descer, como os testículos, o ovário move-se medialmente, tornando-se adjacente ao útero.

A porção intra-abdominal do gubernáculo ovariano torna-se ligada à margem lateral do útero em desenvolvimento, evoluindo como o ligamento suspensor do ovário (ligamento do ovário) e o ligamento redondo do útero. A porção extra-abdominal do ligamento redondo do útero torna-se atenuada no adulto e pode aparecer como um pequeno feixe de fibras. O canal inguinal é um corredor intermuscular que se estende do anel inguinal profundo para baixo, medialmente e um pouco para frente do anel inguinal superficial (cerca de 3 a 4 cm). Esse canal tem forma aproximadamente triangular e seus limites são muito artificiais. Os ligamentos lacunar e inguinal formam a base do canal. Sua parede anterior ou superficial é formada pela aponeurose do oblíquo externo, e as fibras mais inferiores do músculo oblíquo interno reforçam mais a sua parte lateral. A parede posterior ou profunda desse canal é formada inteiramente pela fáscia transversal e é reforçada medialmente pela foíce inguinal.

► Fossas abdominais

As fossas abdominais da região inguinal consistem nas fóveas inguiniais lateral e medial. A fóvea inguinal lateral situa-se ao lado

de uma leve dobra, a prega umbilical lateral (prega epigástrica), formada pelos vasos epigástricos inferiores e quase medial ao anel inguinal profundo, que se inclina medial e superiormente na direção do músculo reto do abdome. Da margem lateral da inserção tendínea do músculo reto para cima, em direção ao umbigo e sobre a artéria obturatória, estende-se uma dobra mais acentuada, a prega umbilical medial (prega umbilical lateral). A fóvea inguinal medial situa-se entre a prega umbilical lateral e a prega umbilical medial, com a base da fossa voltada para o trígono inguinal (triângulo de Hesselbach). Essa região é reforçada pelo ligamento interfoveolar no lado medial do anel inguinal profundo e pelo tendão lateral conjugado ao músculo reto do abdome; no entanto, esses feixes variam em amplitude e, assim, servem apenas de apoio.

► Ligamentos e espaços

A foíce inguinal, ou tendão conjunto, é formada pelas aponeuroses dos músculos transverso e oblíquo interno do abdome. Essas fibras originam-se do ligamento inguinal e se curvam para baixo e para frente, a fim de se inserirem na crista púbica e na linha pectínea do púbis, atrás dos ligamentos inguinal e lacunar. O ligamento interfoveolar é parcialmente composto de feixes fibrosos da aponeurose do músculo transverso do abdome do mesmo lado e do lado oposto. Curvando-se medial e inferiormente ao anel abdominal interno, elas se fixam ao ligamento lacunar e à fáscia pectínea.

O próprio ligamento inguinal forma a margem inferior espessa da aponeurose do músculo oblíquo externo, estendendo-se da espinal ilíaca anterossuperior ao tubérculo púbico. Ao longo de sua margem inferior, é contínuo com a fáscia lata da coxa. Originando-se da porção medial do ligamento inguinal, um feixe triangular de fibras se fixa separadamente à linha pectínea do púbis. Esse feixe é conhecido como ligamento lacunar (ligamento de Gimbernat). O ligamento inguinal reflexo (ligamento de Colles ou fáscia triangular) é representado por um pequeno feixe de fibras, frequentemente mal desenvolvido, e derivado do pilar superior do anel inguinal superficial e da parte inferior da linha alba. Essas fibras cruzam ao lado oposto para se fixarem à linha pectínea do púbis. O ligamento inguinal forma o teto de um grande espaço osteoligamentar que se estende da fossa ilíaca à coxa. O soalho desse espaço é formado medialmente pelo ramo superior do púbis e lateralmente pelo corpo do ílio.

O ligamento iliopectíneo estende-se do ligamento inguinal à eminência iliopúbica, dividindo essa área em duas partes. A divisão maior, lateral, é denominada lacuna dos músculos e é quase completamente preenchida pelo músculo iliopsoas, medialmente com o nervo femoral e lateralmente com os nervos cutâneos femorais laterais. A divisão menor, medial, é conhecida como lacuna dos vasos e é atravessada pelas artérias e veias ilíacas externas (femorais) e pelos vasos linfáticos, que não preenchem completamente esse espaço. A margem anterior da lacuna dos vasos é formada pelo ligamento inguinal e pela fáscia transversal. O limite posterior é formado pelo ligamento pectíneo (ligamento de Cooper), um espessamento da fáscia ao longo da linha pectínea do púbis, em que a fáscia pectínea e o ligamento iliopectíneo se encontram. As fáscias transversal

e ilíaca se estendem com os vasos, formando um envoltório fibroso afunilado, a bainha femoral. Essa bainha é dividida em três compartimentos: (1) o compartimento lateral, contendo a artéria femoral; (2) o compartimento intermediário, contendo a veia femoral; e (3) o compartimento ou canal medial, contendo um linfonodo proximal dos linfonodos inguinais profundos (nó de Rosenmüller ou Cloquet) e os vasos linfáticos que drenam a maior parte da perna, virilha e períneo.

O canal femoral também contém tecido areolar, que frequentemente se condensa para formar o "septo femoral". Devido à maior amplitude da pelve feminina, as lacunas dos músculos e dos vasos são espaços relativamente grandes. A abertura superior ou abdominal do canal femoral é conhecida como anel femoral e é revestida pelo peritônio parietal.

▶ Artérias

À frente do anel femoral, os ramos arteriais da artéria ilíaca externa são a artéria epigástrica inferior e a ilíaca circunflexa profunda. A artéria epigástrica inferior surge da superfície anterior da ilíaca externa, dirigindo-se adiante e acima sobre a parede abdominal anterior, entre o peritônio e a fáscia transversal; penetra nessa fáscia pouco abaixo da linha arqueada, entrando no músculo reto do abdome ou prosseguindo ao longo de sua superfície inferior, para se anastomosar com a artéria epigástrica superior, proveniente da torácica interna. A artéria epigástrica inferior forma o limite lateral do triângulo inguinal (triângulo de Hesselbach). Em sua origem, com frequência emite um ramo para o canal inguinal, bem como outro para o púbis (ramo púbico), que se anastomosa com ramificações da artéria obturatória. O ramo púbico da artéria epigástrica inferior torna-se, às vezes, a artéria obturatória.

A artéria ilíaca circunflexa profunda surge lateralmente e atravessa o músculo iliopsoas até a espinal ilíaca anterossuperior, onde penetra no músculo transverso do abdome para prosseguir entre o transverso e o oblíquo interno, enviando ramos perfurantes para a superfície. Às vezes, essa artéria tem anastomoses com ramos penetrantes da artéria epigástrica inferior, por meio de seus perfurantes através do músculo reto do abdome. As veias seguem um curso similar.

Quando a artéria ilíaca externa atravessa o canal femoral, que é subjacente ao ligamento inguinal, corre medialmente à veia femoral e ao nervo femoral, permanecendo no chamado triângulo femoral (triângulo de Scarpa). A bainha femoral é uma continuação inferior do ligamento inguinal anterior aos vasos e nervos femorais.

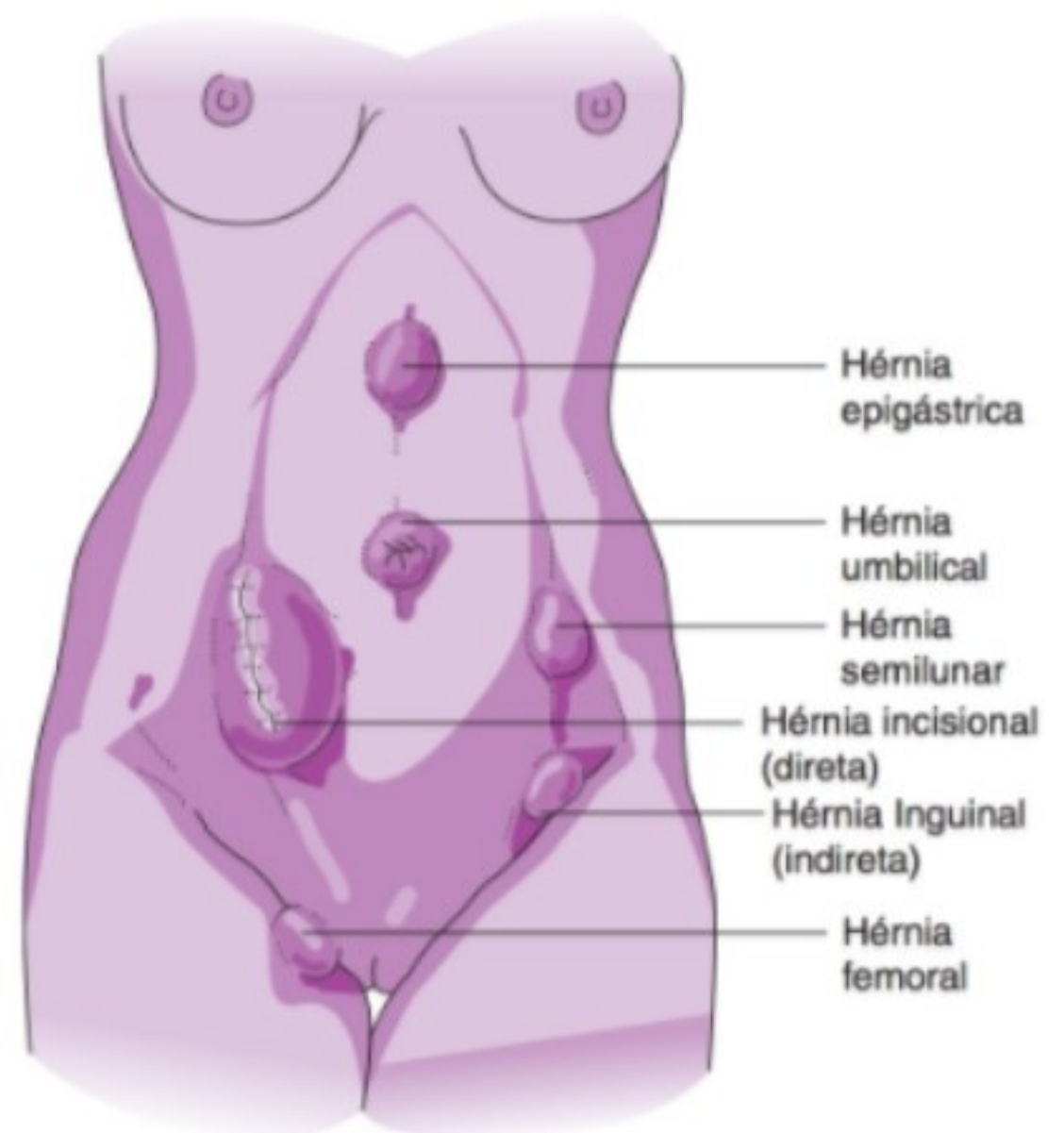
Os ramos da artéria femoral que irrigam a virilha são: (1) a artéria epigástrica superficial, (2) a ilíaca circunflexa superficial, (3) a pudenda externa superficial e (4) a pudenda externa profunda. A artéria epigástrica superficial ascende através da bainha femoral sobre o ligamento inguinal, permanecendo depois na fáscia intermédia de revestimento do abdome (fáscia de Camper) no abdome inferior. A artéria ilíaca circunflexa superficial origina-se adjacente à epigástrica superior, penetrando na fáscia lata e correndo paralelamente ao ligamento inguinal até à crista ilíaca. Divide-se, então, em ramos que irrigam o tegumento da virilha, a fáscia superficial e os linfonodos, anastomosando-se

com as artérias ilíaca circunflexa profunda, glútea superior e circunflexa femoral lateral.

A artéria pudenda externa superficial origina-se do lado medial da artéria femoral, próximo aos vasos precedentes. Penetra na bainha femoral e na fáscia cribriforme, atravessando medialmente o ligamento redondo até o tegumento da parte inferior do abdome e do lábio maior do pudendo, anastomosando-se com a artéria pudenda interna. A artéria pudenda externa profunda passa medialmente pelos músculos pectíneo e adutor longo, alimentando o tegumento do lábio maior e formando, com a artéria pudenda externa, uma tela com as artérias labiais.

▶ Hérnias

A hérnia (Fig. 1-14) é uma protrusão de alguma víscera de seu local normal, que pode ocorrer com qualquer víscera abdominal, especialmente o jejuno, o íleo e o omento maior. Uma hérnia pode ser devida ao aumento de pressão, tal como o resultante de exercício vigoroso, levantamento de grandes pesos, tenesmo ou aumento de esforços expiratórios, ou pode resultar de resistência reduzida da parede abdominal (congénita ou adquirida), como a que ocorre com doença debilitante ou idade avançada, distensão prolongada de ascites, tumores, gestação, obesidade, emagrecimento, lesões (inclusive incisões cirúrgicas), ausência congênita ou falta de desenvolvimento. As hérnias provavelmente ocorrem onde a parede abdominal está estruturalmente enfraquecida pela passagem de grandes vasos ou nervos e por peculiaridades do desenvolvimento. As hérnias ventrais ocorrem ao longo da linha semilunar ou da linha alba.



▲ Figura 1-14 Sítios de hérnia.

Durante o início do desenvolvimento fetal, porções do mesentério e uma alça do intestino atravessam a abertura, ocupando uma parte da cavidade corporal (o celoma umbilical) situada no cordão umbilical. Normalmente, o mesentério e o intestino retornam mais tarde para a cavidade abdominal. Se isso não ocorrer, resulta uma hérnia umbilical congênita. As hérnias umbilicais infantis ocorrem se as partes componentes não conseguem se fundir completamente nos estágios pós-natais iniciais. A natureza inflexível do tecido fibroso que constitui a margem do anel predispõe ao estrangulamento.

NERVOS DA Pelve

O sistema autônomo pélvico pode ser dividido em plexo hipogástrico superior (o plexo pré-sacral e o *uterinus magnus*), plexo hipogástrico médio e plexo hipogástrico inferior. O plexo hipogástrico superior começa pouco abaixo da artéria mesentérica inferior, é composto de 1 a 3 feixes nervosos intercomunicantes, conectados com os gânglios mesentéricos inferiores, mas nenhum gânglio constitui uma parte integral do plexo. Os nervos intermesentéricos recebem ramos dos gânglios simpáticos lombares.

Plexo hipogástrico superior

O plexo hipogástrico superior continua no plexo hipogástrico médio. Os nervos pré-sacrais expandem-se em treliça (ou entrelaçados) no nível da primeira vértebra sacral, com ramos comunicantes para o último gânglio lombar. A maior parte do plexo hipogástrico médio superior pode ser encontrada à esquerda da linha média.

Plexo hipogástrico inferior

Na primeira vértebra sacral, este plexo divide-se em alguns ramos direcionados para os lados direito e esquerdo da pelve. Esses ramos formam o início do plexo hipogástrico inferior direito e esquerdo. O plexo hipogástrico inferior, que é a continuação dividida do plexo hipogástrico médio, do plexo hipogástrico superior, do nervo pré-sacral e do *uterinus magnus*, é composto, em cada lado, de vários nervos paralelos. Esse grupo de nervos desce no interior da pelve, em posição posterior à da artéria ilíaca comum e anterior ao plexo sacral, encurva-se lateralmente e, afinal, entra na prega ou no ligamento sacrouterino. A seção medial da divisão primária dos nervos sacrais envia fibras (nervos erigentes) que entram no plexo pélvico, nas pregas sacrouterinas. O plexo, agora, parece conter tanto componentes da parte simpática (plexo hipogástrico inferior), como da parte parassimpática (nervos erigentes).

Nervos erigentes

Os componentes sensitivos, que são principalmente viscerais, são encontrados nos nervos erigentes; no entanto, se for considerada a quantidade necessária de anestésicos espinais para

eliminar a sensação uterina, deve-se supor que há numerosas fibras sensitivas no componente da parte simpática.

Nervos ilíacos comuns

Os nervos ilíacos comuns originam-se separadamente do plexo hipogástrico superior e descem sobre a superfície da artéria e da veia, uma parte atravessando o anel femoral e a parte remanescente seguindo o ilíaco interno e, finalmente, reunindo-se ao plexo pélvico.

Gânglio hipogástrico

Em cada lado do útero, em sua base do ligamento largo, encontra-se o plexo grande, descrito por Lee e Frankenhäuser, conhecido como gânglio hipogástrico. Esse plexo consiste, realmente, em gânglios e ramificações nervosas de tamanhos variados, bem como em ramos do plexo hipogástrico inferior e dos nervos erigentes combinados. Situa-se paralelamente à parede pélvica lateral, sua face lateral superficial ao ilíaco interno e seus ramos; o ureter ocupa uma posição superficial ao plexo. A artéria vesical média perfura e irriga esse plexo, seus ramos mediais irrigando o pedúnculo retal. A maior parte do plexo termina em grandes ramos que entram no útero, na região do óstio anatômico interno do útero (orifícios internos), enquanto outro componente menor do plexo irriga a vagina e a bexiga urinária. Os ramos do plexo que vascularizam o útero entram no istmo do útero, principalmente por meio da prega ou ligamento sacrouterino. No istmo do útero, um pouco fora da entrada do útero, ramos ascendentes atravessam o ligamento largo para entrar no corpo do útero em níveis mais altos — além de irrigar as tubas uterinas. Uma parte do plexo hipogástrico inferior pode passar diretamente ao útero, sem envolvimento no plexo pélvico.

Os gânglios estão em íntima proximidade com as artérias uterinas e os ureteres, na túnica adventícia da bexiga urinária e na vagina e no septo vesicovaginal. Os feixes nervosos que entram nos gânglios contêm elementos mielinizados e não mielinizados. Corpúsculos de Vater-Pacini (corpúsculos lamelares) podem ser encontrados no interior dos tecidos e, muitas vezes, são observados nos feixes nervosos, especialmente no interior dos que estão nas divisões inferiores do plexo. No útero, estão presentes nervos mielinizados e não mielinizados, que entram com os vasos sanguíneos, cuja irrigação mais rica se situa no istmo do útero. A quantidade de fibras que acompanham os vasos sanguíneos diminui de forma gradativa na direção do fundo do útero, onde ocorre a distribuição mais esparsa. As fibras correm paralelamente aos feixes musculares, e os nervos frequentemente se ramificam para formar um sincício, antes de terminarem no sarcoplasma como pequenas terminações nervosas livres.

► Corpúsculos sensoriais

Os corpúsculos de Vater-Pacini (corpúsculos lamelares) estão presentes fora do útero. Os corpúsculos de Dogiel e Krause (corpúsculos bulbosos) aparecem na porção supravaginal do

colo (endocérvice uterina). Também podem ser encontrados no ligamento largo do útero, junto aos corpúsculos de Vater-Pacini e na junção das artérias uterinas com o útero. Esses corpúsculos podem modular a resposta de esforço que, reflexivamente, estimula as contrações uterinas durante o trabalho de parto.

A inervação do colo do útero (cérvice uterina) mostra terminações livres ocasionais, que entram nas papilas do epitélio escamoso estratificado da parte vaginal. A porção supravaginal do colo contém um plexo rico em terminações nervosas, que é mais acentuado na região do óstio anatômico do colo do útero. A porção supravaginal do colo e o istmo do útero, no estado não gestacional, contêm a maior quantidade de nervos e vasos sanguíneos do que qualquer outra parte do útero. Já foi observada, também, a presença de um tipo de corpúsculo lamelar nessas regiões.

Os nervos atravessam o miométrio e penetram no endométrio. Um plexo com fibras penetrantes envolvendo a região submucosa está presente no terço basal do endométrio, com ramos que terminam no estroma, nas arteríolas basilares e na origem das arteríolas espirais. Os dois terços externos do endométrio são desprovidos de nervos.

ESTRUTURAS DE REVESTIMENTO DA PELVE

As paredes da pelve menor são compostas das seguintes camadas: (1) o peritônio, (2) a camada fibroareolar extraperitoneal ou subperitoneal, (3) a camada fascial, e (4) a camada muscular. A anatomia do soalho da pelve é comparável à das paredes, exceto pela ausência de uma camada osteoligamentar.

Peritônio

O peritônio apresenta algumas pregas transversas distintas, que formam as fossas correspondentes em cada lado. A mais anterior é uma prega variável, a vesical transversa, que se estende lateralmente da bexiga urinária à parede pélvica. Essa prega não é o revestimento superficial de qualquer estrutura definitiva. Atrás dela, situa-se o ligamento largo do útero, que reveste parcialmente o útero e anexos, auxiliando na sua sustentação.

► Ligamentos

O ligamento largo do útero estende-se da margem lateral de cada lado do útero ao soalho e às paredes laterais da pelve. Esse ligamento é composto de duas camadas, anterior e posterior; a anterior é voltada para baixo e a posterior, para cima, adaptando-se à posição do útero. A margem inferior, ou “fixa”, do ligamento largo é contínua com o peritônio parietal no soalho e nas paredes laterais da pelve. Ao longo dessa margem, a camada posterior continua lateral e posteriormente em um arco para a região do sacro, formando a prega uterossacral. Outra prega — a prega retouterina — com frequência se estende da superfície posterior do colo do útero ao reto, na linha média.

A camada anterior do ligamento largo do útero é contínua lateralmente, ao longo da margem inferior, com o peritônio das

fossas paravesicais, e continua medialmente com o peritônio na superfície superior da bexiga urinária. Ambas as camadas da margem fixa continuam até as paredes laterais da pelve, para se unirem com uma prega triangular do peritônio, alcançando a borda da pelve para formar o ligamento suspensor do ovário, ou ligamento infundibular, que contém os vasos e nervos ovarianos. A margem medial do ligamento largo do útero continua, de cada lado, com o revestimento peritoneal em ambas as superfícies uterinas. As duas camadas do ligamento separam-se para conter, parcialmente, o útero, e a margem superior ou “livre”, que é contínua lateralmente com o ligamento suspensor do ovário, envolve a tuba uterina.

O ligamento largo do útero pode ser dividido nas seguintes regiões: (1) uma porção maior, o mesométrio, que está especialmente associada com a margem lateral do útero; (2) o mesovário, a prega que se origina da camada posterior do ovário; e (3) a porção delgada, a mesossalpinge, que está associada com a tuba uterina na região da margem livre. O canto superolateral do ligamento largo do útero tem sido referido como ligamento suspensor do ovário, ou ligamento infundibulopélvico, porque suspende tanto o infundíbulo como o ovário.

► Fossas e espaços

As fossas peritoneais são correspondentes às pregas peritoneais. O espaço pré-vesical ou retropúbico é um espaço potencial que é atravessado pela prega vesical transversa e está situado em frente à bexiga urinária e atrás do púbis. Quando a bexiga está deslocada posteriormente, esse espaço torna-se real, anteriormente contínuo de um lado a outro e posteriormente limitado por uma condensação de tecido areolar adiposo, que se estende da base da bexiga à parede lateral da pelve.

A escavação vesicouterina é um estreito fundo de saco cego entre a superfície anterior do corpo do útero e a superfície superior da bexiga, quando o útero está em posição antefletida normal. Na base dessa escavação, o peritônio é refletido da bexiga para o útero, na junção do colo do útero com o corpo do útero. Portanto, a superfície anterior do colo está abaixo do nível do peritônio e está conectada com a base da bexiga por tecido areolar condensado.

Na superfície posterior do corpo do útero, o peritônio estende-se para baixo, até o colo do útero e o fórnice posterior da vagina. Depois, é refletido sobre a superfície anterior do reto, formando um estreito fundo de saco contínuo com a fossa pararretal de cada lado. O espaço inteiro, limitado anteriormente pelo colo do útero e pelo fórnice da vagina na linha média, lateralmente pelas pregas uterossacrais e posteriormente pelo reto, é a escavação retouterina ou fundo de saco (bolsa) de Douglas.

Camadas subperitoneais e fasciais

A camada subperitoneal consiste no tecido areolar frouxo e adiposo, subjacente ao peritônio. Externamente à subperitoneal, uma camada de fáscia reveste a parede pélvica, cobrindo os músculos e, na ausência desses, ligando-se ao perióstio dos ossos pélvicos. Essa camada é conhecida como a fáscia parietal da

pelve e é subdividida em fáscia obturatória, fáscia do diafragma urogenital e fáscia do músculo piriforme.

A fáscia obturatória é de considerável espessura e reveste o músculo obturador interno. No plano frontal, ela se liga parcialmente com o periósteo do osso púbico e auxilia a formação do canal obturatório. No plano superior, continua-se, na linha arqueada, com a fáscia ilíaca. Inferiormente, estende-se quase até à margem do arco isquiopúbico, onde se fixa ao osso. Nessa região inferior, também se torna contínua com uma bicamada triangular de fáscia, as fáscias do diafragma urogenital, que atravessam a parte anterior da abertura da pelve. Uma porção muito mais delgada da fáscia parietal da pelve reveste os músculos piriforme e isquiococcígeo (coccígeo) na parede pélvica posterior. Medialmente, a fáscia do músculo piriforme liga-se ao periósteo do sacro, em torno das margens dos forames sacrais anteriores, e recobre as raízes e os primeiros ramos do plexo sacral.

A fáscia visceral da pelve denota a fáscia na base da cavidade pélvica, que envolve os órgãos pélvicos e forma vários suportes que suspendem esses órgãos a partir das paredes pélvicas. Esses suportes surgem, comumente, da parte obturatória da fáscia parietal da pelve, ao longo ou próximos do arco tendíneo da fáscia da pelve. Esse arco ou linha estende-se de um ponto próximo à parte inferior da sínfise púbica à raiz da espinal isquiática. A partir dessa origem comum, a fáscia expande-se para dentro e para trás, dividindo-se em várias partes classificadas como fáscia de revestimento (endopélvica) ou suspensória e fáscia diafragmática.

Camada muscular

Os músculos da pelve maior são o psoas maior e o ilíaco. Os músculos da pelve menor são o piriforme, o obturador interno, o iliococcígeo (coccígeo) e o levantador do ânus; esses músculos não formam uma camada contínua.

► Pelve maior

Psoas maior

O músculo psoas maior fusiforme origina-se da 12ª vértebra torácica à quinta vértebra lombar. Feixes de fibras paralelas descem quase verticalmente de cada lado dos corpos vertebrais e se estendem ao longo da margem da pelve menor, abaixo do ligamento inguinal e na direção de sua inserção na coxa. A margem medial insere-se no trocanter menor, enquanto a borda lateral compartilha seu tendão com o músculo ilíaco. Junto com esse músculo, é o flexor da coxa mais potente, agindo como um rotador lateral do fêmur quando o pé está livre e fora do chão, e como um rotador medial quando o pé está no chão e a tibia está fixa. O componente do psoas flexiona a coluna vertebral e a pelve e abduz a região lombar da coluna vertebral. O psoas, por ter fibras mais longas do que o ilíaco, fornece uma resposta mais rápida, porém mais fraca.

Ilíaco

O músculo ilíaco, em forma de leque, origina-se da crista ilíaca, do ligamento iliolumbar, da maior parte da fossa ilíaca, dos

ligamentos sacroilíacos anteriores e, com frequência, da asa do sacro. Também se origina da margem ventral do ílio, entre as duas espinais ilíacas anteriores. Esse músculo está inserido de maneira oblíqua na superfície lateral do tendão que emerge do psoas acima do ligamento inguinal e de modo direto no fêmur, imediatamente distal ao trocanter menor. A porção lateral do músculo proveniente da margem ventral do ílio é aderente ao tendão direto do músculo reto femoral e à cápsula da articulação do quadril.

► Pelve menor

Piriforme

O músculo piriforme tem sua origem na parte lateral da face pélvica (ventral) da segunda, terceira e quarta vértebras sacrais, na margem posterior da incisura isquiática maior e na face profunda do ligamento sacrotuberal, próximo ao sacro. Os feixes fibrosos atravessam o forame isquiático maior, inserindo-se, a seguir, na porção anterointerna da margem superior do trocanter maior. O piriforme funciona como abdutor, rotador lateral e extensor fraco da coxa.

Obturador interno

O músculo obturador interno origina-se da face pélvica dos ramos do púbis próximos ao forame obturado, da face pélvica do ísquio, entre o forame e a incisura isquiática maior, da superfície profunda da fáscia do obturador interno, do arco fibroso que restringe o canal aos vasos e nervos obturatórios, e da face pélvica da membrana obturadora. Os feixes fibrosos convergem para a incisura isquiática menor, onde se curvam lateralmente, para se inserirem na fossa trocantérica do fêmur. O obturador interno é um eficiente rotador lateral da coxa. Quando esta se encontra fletida em um ângulo reto, o músculo funciona como abdutor e extensor.

Isquiococcígeo (coccígeo)

O músculo isquiococcígeo vai da espinal isquiática e da margem adjacente da incisura isquiática maior para a quarta e a quinta vértebras sacrais e ao cóccix. Grande parte desse músculo é aponeurótica. O isquiococcígeo sustenta as vísceras pélvicas e abdominais e possivelmente flexiona e abduz o cóccix.

Elevador do ânus

O músculo elevador do ânus forma o soalho da pelve e o teto do períneo, sendo divisível em três porções: (1) a iliococcígea, (2) a pubococcígea e (3) a puborretal.

1. Iliococcígea — A porção iliococcígea provém do arco tendíneo do músculo elevador do ânus, que se estende da espinal isquiática ao ramo superior do púbis, próximo ao canal obturatório, e inferiormente, por uma distância variável, abaixo do canal obturatório. Sua inserção ocorre no aspecto lateral do cóccix e na rafe que se estende da extremidade do cóccix ao reto. Muitos feixes de fibras musculares transpõem a linha mediana.

2. Pubococcígea — A porção pubococcígea origina-se da face interna do púbis, da margem inferior da sínfise púbica ao canal obturatório e do arco tendíneo do músculo elevador do ânus, posteriormente, até a origem do iliococcígeo. Essa porção estende-se posterior, inferior e medialmente aos órgãos urogenitais e ao reto, inserindo-se no ligamento sacrococcígeo anterior, a parte profunda da rafe anococcígea, e em cada lado do reto. A porção pubococcígea situa-se, em alguma extensão, na face pélvica da inserção do músculo iliococcígeo.

3. Puborretal — A porção puborretal surge do corpo do púbis e do seu ramo inferior, abaixo da origem da porção pubococcígea, da parte adjacente à fáscia obturatória e da fáscia de revestimento da face pélvica do diafragma urogenital. Muitos feixes de fibras musculares se interdigitam com os do lado oposto e formam uma faixa espessa de cada lado do reto, atrás do qual os feixes de cada lado são inseridos na rafe anococcígea.

O músculo elevador do ânus serve para fletir levemente o cóccix, levantar o ânus e contrair o reto e a vagina. Esse músculo resiste à pressão direcionada para baixo que o diafragma toracoabdominal exerce sobre as vísceras durante a inspiração.

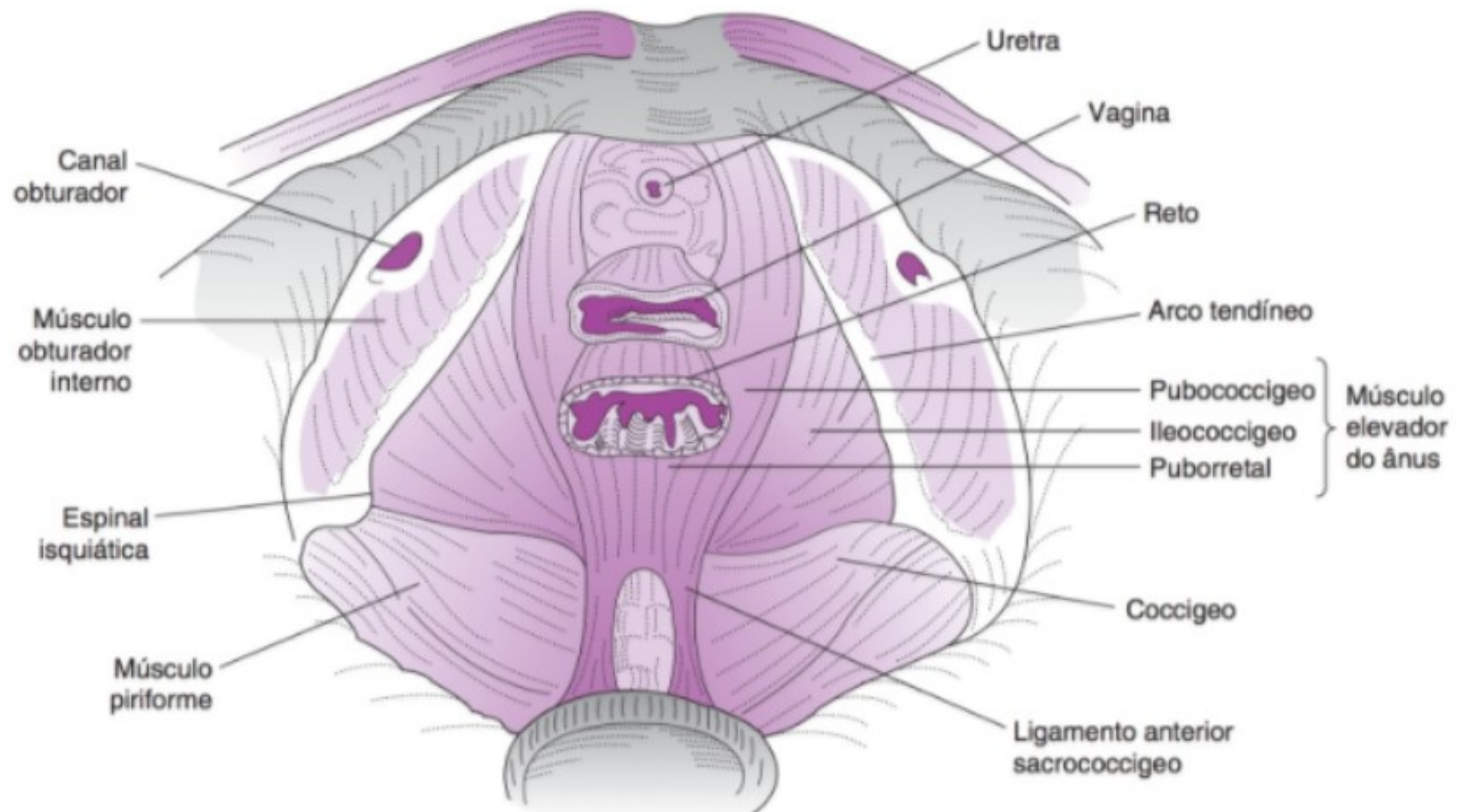
► Diafragma da pelve

O diafragma da pelve (Fig. 1-15) estende-se da parte superior da face pélvica do púbis e do ísquio até o reto, que o atravessa. Esse diafragma é formado pelos músculos levantador do ânus

e isquiococcígeo e pelas fáscias de revestimento. As fáscias diafragmáticas que recobrem o músculo levantador do ânus originam-se da fáscia parietal da pelve (fáscia obturatória), a camada muscular situada entre as fáscias. Como já foi observado anteriormente, a fáscia superior do diafragma da pelve é a mais bem desenvolvida e é refletida sobre o reto, formando a “bainha retal”. O músculo isquiococcígeo forma a porção mais profunda da parede posterolateral da fossa isquioanal (isquiorretal), auxiliando a unir a abertura pélvica. O diafragma apresenta um hiato urogenital, anteriormente, ocupado pela vagina e pela uretra. O diafragma da pelve é o principal suporte do soalho da pelve, suspendendo o reto e sustentando indiretamente o útero.

► Artérias e veias

A vascularização dos músculos que revestem a pelve origina-se principalmente de ramos da artéria hipogástrica, sendo acompanhada de contribuições da artéria ilíaca externa. O ramo ilio-lombar da artéria hipogástrica corre para cima e lateralmente sob a artéria ilíaca comum, depois abaixo do músculo psoas até a abertura superior da pelve menor, onde se divide nos ramos ilíaco e lombar, sendo que o ilíaco irriga os músculos ilíaco e psoas. Ele passa, lateralmente, abaixo do psoas e do nervo femoral, e, perfurando o osso ilíaco, ramifica-se na fossa ilíaca entre o músculo e o osso. Esse ramo fornece uma artéria nutrícia para o osso e, a seguir, divide-se em vários ramos



▲ **Figura 1-15** Diafragma da pelve (vista superior).

que podem ser assim acompanhados: (1) superiormente, na direção da sincondrose sacroilíaca, para se anastomosar com a última artéria lombar; (2) lateralmente, na direção da crista ilíaca, para se anastomosar com as artérias circunflexa lateral e glútea; e (3) medialmente, na direção da pelve menor, para se anastomosar com o ramo circunflexo ilíaco profundo da artéria ilíaca externa. O ramo lombar ascende sob o psoas e irriga esse músculo e o quadrado do lombo. A seguir, anastomosa-se com a última artéria lombar.

Outro ramo da artéria hipogástrica, a artéria sacral lateral, pode ser representado como dois vasos distintos. Medialmente, passa diante do sacro e se volta para baixo, para correr paralelamente ao tronco simpático. Cruzando as lâminas de origem do músculo piriforme, envia ramificações para esse músculo. Ao alcançar o cóccix, anastomosa-se, diante desse osso, com a artéria sacral mediana e com a artéria sacral lateral inferior do lado oposto. A artéria obturatória origina-se, geralmente, da hipogástrica, mas às vezes pode brotar da epigástrica inferior ou diretamente da artéria ilíaca externa. Corre à frente e abaixo, levemente sob a margem da pelve, localizando-se entre o peritônio e a fáscia da pelve. Atravessando o canal obturatório, emerge e divide-se nos ramos anterior e posterior, que se curvam em torno da margem do forame obturado, embaixo do músculo obturador externo. Quando a artéria obturatória emerge da artéria epigástrica inferior ou da ilíaca externa, suas relações proximais são profundamente alteradas, o vaso correndo próximo ao anel femoral, onde pode estar ameaçado durante procedimentos cirúrgicos. O ramo anterior da artéria obturatória corre em torno da margem medial do forame obturado e se anastomosa com seu ramo posterior e a artéria circunflexa medial, irrigando os ramos dos músculos obturadores. A artéria pudenda interna é um ramo terminal da artéria hipogástrica, que se origina opostamente ao músculo piriforme e acompanha inferiormente a artéria glútea inferior até a margem inferior do forame isquiático maior. Sai da pelve entre os músculos piriforme e isquiococcígeo, passando acima da espinal isquiática para entrar na fossa isquioanal através do forame isquiático menor. Depois, correndo anteriormente através do canal do pudendo (canal de Alcock) na fáscia obturatória, termina por se dividir na artéria perineal e na artéria do clitóris.

No interior da pelve, a artéria situa-se anteriormente ao músculo piriforme e ao plexo sacral de nervos, lateralmente à artéria glútea inferior. Entre as pequenas ramificações que emite para a região glútea, encontram-se as que acompanham o nervo até o músculo obturador interno. Outra de suas ramificações, a artéria retal inferior (artéria hemorroidária inferior), origina-se na parte posterior da fossa isquioanal. Ao perfurar a fáscia obturatória, divide-se imediatamente em vários ramos, alguns dos quais correm medialmente em direção ao reto para suprir o músculo elevador do ânus. A artéria glútea superior surge como um pequeno tronco da parte dorsolateral da artéria hipogástrica, associada, em sua origem, às artérias iliolombar e sacrais laterais, e, às vezes, à glútea inferior ou, ainda, à glútea inferior e à pudenda interna. A artéria glútea superior sai da pelve através do forame isquiático maior, acima do músculo piriforme, abaixo de sua veia e na frente do nervo glúteo superior.

Sob a cobertura do músculo glúteo máximo, sofre uma divisão superficial e outra profunda.

A porção profunda divide-se, depois, nos ramos superior e inferior. O ramo inferior vai à frente, entre os músculos glúteo médio e glúteo mínimo, na direção do trocanter maior, onde faz anastomose com o ramo ascendente da artéria circunflexa lateral. Emite ramificações para os músculos obturador interno, piriforme, levantador do ânus e isquiococcígeo, bem como para a articulação do quadril. O ramo circunflexo ilíaco profundo (artéria ilíaca circunflexa profunda) surge do lado da artéria ilíaca externa, em situação oposta à da artéria epigástrica ou um pouco abaixo da origem desse vaso. Esse ramo corre lateralmente atrás do ligamento inguinal, estendendo-se entre a fáscia transversal e o peritônio, ou em um canal fibroso formado pela união da fáscia transversal com a fáscia ilíaca. Além disso, emite ramificações que irrigam os músculos psoas e ilíaco, assim como um ramo cutâneo que se anastomosa com a artéria glútea superior.

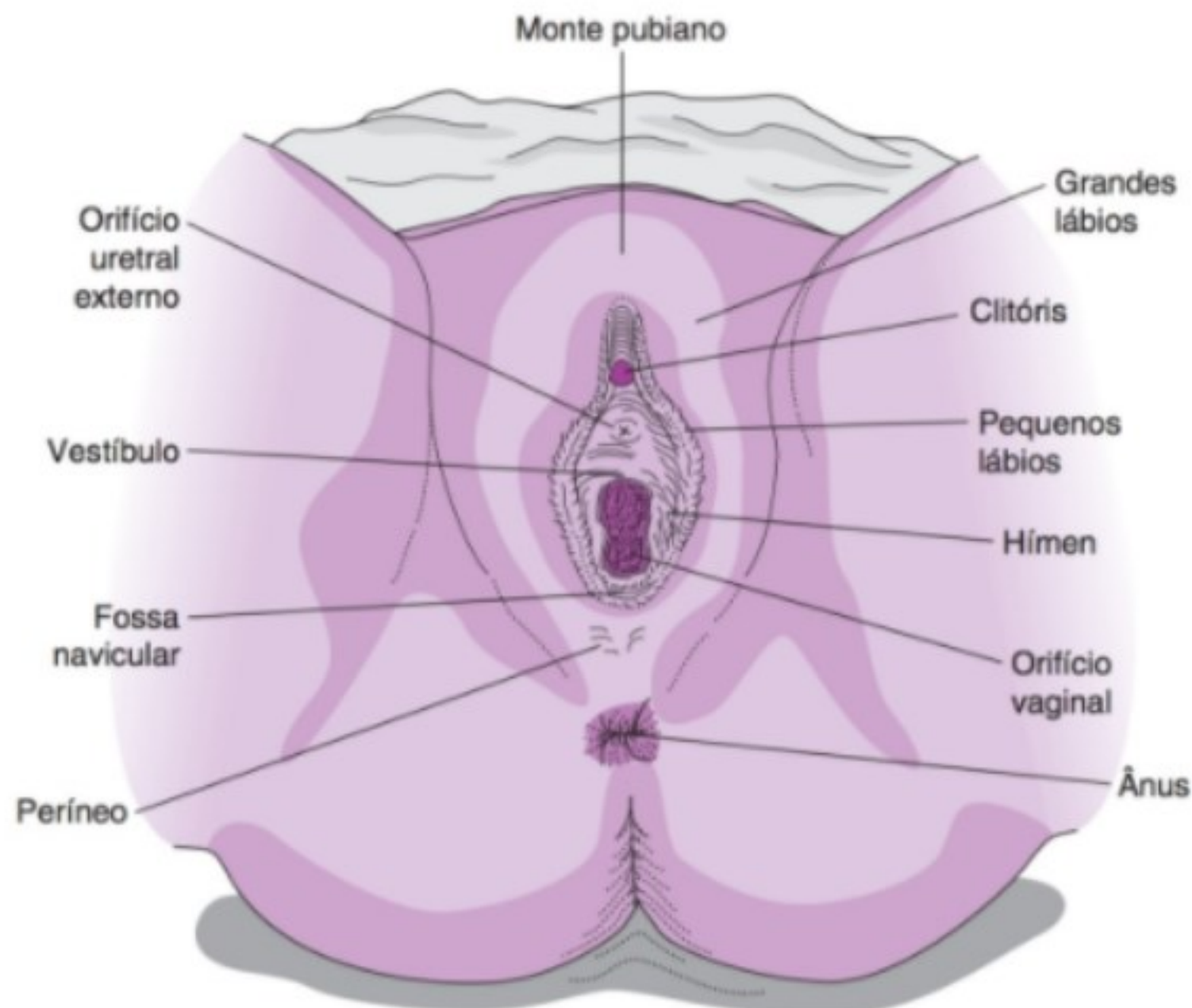
PUDENDO FEMININO (VULVA)

O pudendo feminino (vulva) consiste no monte do púbis, lábios maiores do pudendo, lábios menores do pudendo, clitóris e estruturas glandulares que se abrem no vestibulo da vagina (Fig. 1-16). O tamanho, a forma e a coloração das diversas estruturas, bem como a distribuição de pelos, variam entre os indivíduos e os grupos étnicos. A pilosidade púbica normal da mulher é distribuída em um triângulo invertido, com a base centrada no monte do púbis. Não obstante, em aproximadamente 25% das mulheres normais, os pelos podem estender-se acima, ao longo da linha alba. O tipo de pelo depende, em parte, da pigmentação individual. Varia de pelos resistentes, espessos e crespos, nas mulheres negras, a pelos esparsos, razoavelmente finos e macios (lanuginosos), nas mulheres asiáticas. O tamanho e as proporções das várias estruturas do pudendo feminino são influenciados pela arquitetura pélvica, como o é também a posição dos órgãos genitais femininos externos (genitália externa) na região perineal. Os órgãos genitais femininos externos da mulher têm sua exata correspondência no homem.

► Lábios maiores do pudendo

Anatomia superficial

Os lábios maiores do pudendo consistem em dois montículos arredondados de tecido, que se originam no monte do púbis e terminam no períneo. Formam os limites laterais do pudendo feminino e têm aproximadamente 7 a 9 cm de extensão e 2 a 4 cm de largura, variando em tamanho com altura, peso, etnia, idade, paridade e arquitetura pélvica. Embriologicamente, essas pregas dérmicas permanentes são homólogas ao escroto do homem. Os pelos são distribuídos em suas superfícies, estendendo-se na parte superior da área do monte do púbis de um lado a outro. As superfícies laterais são adjacentes à superfície medial da coxa, formando um sulco profundo quando as pernas estão juntas. As superfícies mediais dos lábios maiores podem



▲ **Figura 1-16** Órgãos genitais femininos externos da mulher adulta (fértil).

opor-se diretamente ou podem ser separadas pela protrusão dos lábios menores do pudendo. A fenda formada por essa oposição, anteriormente, é denominada comissura anterior dos lábios. Posteriormente, a fenda não é com tanta clareza definida e se denomina comissura posterior dos lábios. A porção média da fenda entre os dois lábios é a rima do pudendo.

Estruturas profundas

Abaixo da pele, há uma camada muscular fina e pouco desenvolvida, chamada túnica dartos dos lábios, cujas fibras correm, na maior parte, em ângulos retos com as rugas da superfície, formando um padrão entrecruzado. Mais profunda em relação à túnica dartos, encontra-se uma camada delgada de fáscia, imediatamente reconhecível na idosa ou na jovem, devido à grande quantidade de tecido adiposo e areolar. São encontradas numerosas glândulas sudoríparas nos lábios maiores do pudendo, com maior quantidade no aspecto medial. Na substância mais profunda dos lábios maiores do pudendo, há feixes musculares longitudinais que são contínuos com o ligamento redondo do útero (*ligamentum teres uteri*) quando esse emerge do canal inguinal. Raramente, pode ser observado um persistente processo vaginal do peritônio (canal de Nuck) na região superior dos lábios. Às vezes, esse processo pode encher com líquido, causando a presença de um cisto no canal de Nuck, nos lábios maiores do pudendo. A obliteração cirúrgica completa desse trato persistente resolverá esse problema.

Artérias

A irrigação arterial dos lábios maiores do pudendo origina-se das artérias pudendas interna e externa, com extensas anastomoses. No interior dos lábios maiores, há um padrão arterial circular, originado inferiormente de um ramo da artéria perineal, da artéria pudenda externa no aspecto anterolateral e, superiormente, de uma pequena artéria do ligamento redondo do útero. O ramo inferior da artéria perineal, que se origina da artéria pudenda interna quando esta emerge do canal do pudendo (canal de Alcock), forma a base da tela com as artérias pudendas externas. Estas últimas surgem do lado medial da artéria femoral e ocasionalmente das artérias profundas localizadas pouco abaixo do anel femoral, correndo medialmente sobre os músculos adutor e pectíneo, aos quais fornecem ramificações. Essas artérias terminam em uma tela circular no interior do lábio maior, penetrando na fáscia lata adjacente à fossa ovária e passando sobre o ligamento redondo do útero para emitir uma ramificação ao clitóris.

Veias

A drenagem venosa é extensa e forma um plexo com numerosas anastomoses. Além disso, as veias comunicam-se com a veia dorsal do clitóris, as veias dos lábios menores do pudendo e as veias perineais, como também com o plexo retal inferior. Em cada lado, as veias labiais posteriores conectam-se com a veia pudenda externa, terminando na grande veia safena (veia safena magna) pouco antes de sua entrada (abertura safênica)

na fossa ovária. Esse grande plexo se manifesta com frequência pela presença de grandes varicosidades durante a gravidez.

Vasos linfáticos

Os vasos linfáticos dos lábios maiores do pudendo são extensos e utilizam dois sistemas, um situado superficialmente (sob a pele) e o outro mais profundo, no interior dos tecidos subcutâneos. A partir dos dois terços superiores dos lábios maiores direito e esquerdo, os vasos linfáticos superficiais seguem em direção à sínfise e se fletem lateralmente para se juntarem aos linfonodos inguinais superficiais mediais. Esses linfonodos drenam para outros linfonodos inguinais superficiais situados acima da fossa da safena. A drenagem deságua no anel femoral (fossa ovária) e através desse anel continua até os linfonodos inguinais profundos (nós de Rosenmüller ou Cloquet; linfonodos subinguinais profundos), conectando-se com os linfonodos ilíacos externos.

Os linfonodos subinguinais superficiais, situados acima do triângulo femoral, também aceitam drenagem superficial da extremidade inferior e da região glútea. Essa drenagem pode incluir vasos linfáticos aferentes do períneo. Na região da sínfise púbica, os vasos linfáticos se anastomosam em um plexo entre os linfonodos direito e esquerdo. Portanto, qualquer lesão que ocorra nos lábios maiores do pudendo possibilita envolvimento direto das estruturas linfáticas da região inguinal contralateral. A parte inferior do lábio maior do pudendo tem drenagem superficial e profunda, compartilhada com a região perineal. A drenagem passa parcialmente através dos vasos linfáticos aferentes para os linfonodos subinguinais superficiais; a partir dos aspectos mediais posteriores dos lábios maiores, entra, com frequência, no plexo linfático que circunda o reto.

Nervos

A inervação dos órgãos genitais femininos externos tem sido estudada por muitos pesquisadores. O nervo ílio-hipogástrico origina-se do nervo torácico T12 e do nervo lombar L1 e atravessa lateralmente para a crista ilíaca, entre os músculos transverso do abdome e oblíquo interno do abdome, ponto em que se divide em dois ramos: (1) o nervo hipogástrico anterior, que desce anteriormente através da pele acima da sínfise, irrigando a porção superior dos lábios maiores do pudendo e o monte do púbis; e (2) o nervo ilíaco posterior, que passa para a região glútea.

O nervo ilioinguinal origina-se da L1 e segue um curso levemente inferior ao do nervo ílio-hipogástrico, com o qual pode anastomosar-se com frequência, ramificando-se em várias fibras pequenas que terminam no aspecto medial superior do lábio maior do pudendo.

O nervo genitofemoral (L1-L2) emerge da face anterior do músculo psoas, para correr, obliquamente até abaixo, sobre sua superfície, ramificando-se na substância mais profunda do lábio maior a fim de irrigar o músculo darto e os vestígios do músculo cremaster, presente no interior do lábio maior do pudendo. Seu ramo lomboinguinal continua inferiormente até a parte superior da coxa.

Do plexo sacral, o nervo cutâneo femoral posterior, originando-se das divisões posteriores de S1 e S2 e das divisões anteriores

de S2 e S3, divide-se em diversos ramos que derivam do plexo sacral e denominados, parcialmente, de ramos perineais, os quais irrigam o aspecto medial da coxa e os lábios maiores do pudendo. O nervo pudendo, composto principalmente de S2, S3 e S4, frequentemente com um fascículo de S1, envia uma pequena quantidade de fibras para o aspecto medial dos lábios maiores do pudendo. O padrão de terminações nervosas está ilustrado na Quadro 1-1.

► Lábios menores

Anatomia superficial

Os lábios menores do pudendo consistem em duas pregas de pele que se situam no interior da rima do pudendo e medem aproximadamente 5 cm de extensão e 0,5 a 1 cm de espessura. Sua largura varia de acordo com a idade e a paridade, medindo de 2 a 3 cm no diâmetro menor a 5 a 6 cm no maior, com múltiplas rugas na superfície. Os lábios menores do pudendo começam na base do clitóris, onde a fusão dos lábios é contínua com o prepúcio do clitóris, estendendo-se posterior e medialmente até os lábios maiores do pudendo, na comissura posterior dos lábios. Em seus aspectos superiores e mediais, abaixo do clitóris, os lábios menores se unem para formar o frênulo adjacente à uretra e à vagina, terminando junto ao hímen nos lados direito e esquerdo da fossa navicular da uretra e posteriormente no frênulo dos lábios do pudendo, pouco acima da comissura posterior dos lábios. Uma fenda profunda é formada na superfície lateral, entre os lábios maior e menor do pudendo.

Nos lábios menores do pudendo, a pele é lisa, pigmentada e desprovida de pelos. Sua cor e distensão variam, dependendo do nível de excitação sexual e da pigmentação do indivíduo. As glândulas dos lábios são homólogas às glândulas prepuciais (glândulas de Littre) da porção peniana da uretra masculina.

Artérias

A principal fonte de irrigação arterial (Fig. 1-17) ocorre através de anastomoses da artéria perineal superficial, um ramo da artéria dorsal do clitóris, e do aspecto medial da tela dos lábios maiores do pudendo. De modo semelhante, o padrão e o plexo venosos são extensos.

Veias

A drenagem venosa ocorre nos vasos mediais do períneo e nas veias vaginais, diretamente nas veias dos lábios maiores do pudendo, posteriormente nas veias retais inferiores (veias hemorroidárias inferiores) e superiormente nas veias do clitóris.

Vasos linfáticos

Os vasos linfáticos mediais podem unir-se, superiormente, aos do terço inferior da vagina e lateralmente aos dos lábios maiores do pudendo, passando aos linfonodos subinguinais superficiais e aos linfonodos subinguinais profundos. Na linha mediana, a drenagem linfática coincide com a do clitóris, comunicando-se com a dos lábios maiores do pudendo para drenar ao lado oposto.

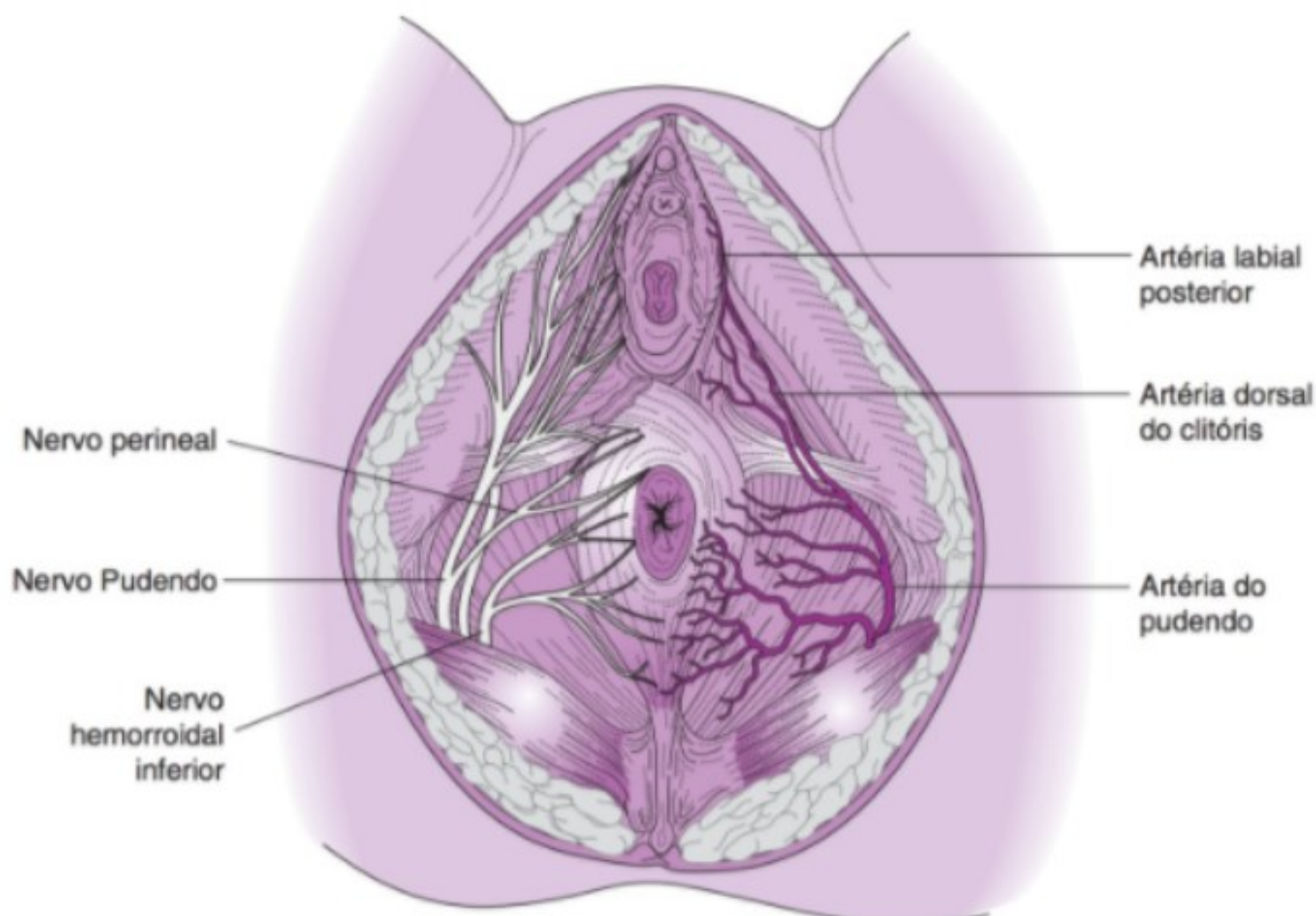
Quadro 1-1 Distribuição quantitativa de terminações nervosas em regiões selecionadas dos órgãos genitais femininos externos

	Toque			Pressão	Dor	Outros tipos	
	Corpúsculos de Meissner ¹	Discos táteis de Merkel ¹	Terminações peritríqueas	Corpúsculos de Vater-Pacini ²	Terminações nervosas livres	Corpúsculos de Ruffini ²	Corpúsculos de Dogiel e Krause ³
Monte do púbis	++++	++++	++++	+++	+++	++++	+
Lábios maiores do pudendo	+++	++++	++++	+++	+++	+++	+
Clitóris	+	+	0	++++	+++	+++	+++
Lábios menores do pudendo	+	+	0	+	+	+	+++
Anel himenal	0	+	0	0	+++	0	0
Vagina	0	0	0	0	Raramente	0	

¹ Também chamados corpúsculos táteis.

² Também chamados corpúsculos lamelares.

³ Também chamados corpúsculos bulbosos.



▲ **Figura 1-17** Artérias e nervos perineais.

Nervos

A inervação dos pequenos lábios do pudendo origina-se, em parte, das fibras que suprem os grandes lábios do pudendo e de ramos do nervo pudendo, quando ele emerge do canal do pudendo (canal de Alcock) (Fig. 1-17). Esses ramos originam-se do nervo perineal. Os pequenos lábios do pudendo e a área do vestibulo da vagina são homólogos à pele da uretra masculina e do pênis. A pequena parte membranácea, de aproximadamente 0,5 cm, da uretra masculina é homóloga à porção média do vestibulo da vagina na mulher.

► Clitóris

Anatomia superficial

O clitóris tem cerca de 2 cm de comprimento e é homólogo à parte dorsal do pênis. Consiste em dois pequenos corpos cavernosos eréteis, que terminam em uma glândula rudimentar. O corpo erétil, denominado corpo do clitóris, consiste em dois ramos do clitóris e na glândula do clitóris, com pele sobreposta e prepúcio, um homólogo em miniatura da glândula do pênis. Os ramos do clitóris estendem-se para fora, bilateralmente à sua posição na porção anterior do pudendo feminino. O tecido cavernoso, homólogo ao corpo esponjoso do pênis no homem, aparece no padrão vascular dos lábios menores do pudendo na mulher.

Na margem inferior do arco púbico, um pequeno feixe triangular de fibras estende-se sobre o clitóris (ligamento suspensor do clitóris) para separar os dois ramos do clitóris, que nesse ponto se voltam para dentro, para baixo e para os lados, próximo aos ramos inferiores da sínfise púbica. Os ramos do clitóris situam-se abaixo dos músculos isquiocavernosos e dos corpos cavernosos do clitóris. A glândula do clitóris localiza-se acima da terminação fusionada dos ramos do clitóris, é composta de tecido erétil e contém um tegumento, em forma de crista, denominado prepúcio do clitóris. Em sua face ventral, há o frênulo do clitóris, formado pela junção fusionada dos lábios menores do pudendo.

Artérias

A vascularização do clitóris procede de sua artéria dorsal, um ramo terminal da artéria pudenda interna, que é a divisão final da porção posterior da artéria ilíaca interna (hipogástrica). Quando entra no clitóris, essa artéria divide-se em dois ramos, as artérias dorsal e profunda do clitóris. Pouco antes de penetrar no clitóris, um pequeno ramo estende-se posteriormente para irrigar a área do óstio externo da uretra.

Veias

A drenagem venosa do clitóris começa em um rico plexo situado em torno da coroa da glândula do clitóris correndo ao longo da face anterior para juntar-se à veia profunda e continuar inferiormente para unir-se ao plexo pudendo dos pequenos lábios e grandes lábios, e períneo, formando a veia pudenda interna.

Vasos linfáticos

A drenagem linfática do clitóris coincide, primariamente, com a dos pequenos lábios do pudendo, cujos lados direito e esquerdo têm acesso aos linfonodos contralaterais na tela inguinal superficial. Além disso, sua extensa tela fornece acesso adicional inferior e posteriormente ao óstio externo da uretra na direção da porção anterior do vestibulo da vagina.

Nervos

A inervação do clitóris ocorre por meio do ramo terminal do nervo pudendo, que se origina do plexo sacral, como já foi abordado anteriormente. Esse ramo situa-se ao lado da artéria dorsal e termina em ramos no interior da glândula do clitóris, da coroa da glândula e do prepúcio do clitóris. As terminações nervosas no clitóris variam entre sua ausência total no interior da glândula do clitóris a uma inervação substancial localizada principalmente no prepúcio do clitóris (Quadro 1-1). A falta total de terminações nervosas no clitóris reveste-se de significado clínico, quando se considera a ênfase colocada no clitóris durante a discussão de problemas de gratificação sexual nas mulheres.

► Vestíbulo da vagina

Anatomia superficial

A área do vestibulo da vagina é circundada lateralmente pelos lábios menores do pudendo, posteriormente pelo frênulo dos lábios do pudendo (ou comissura posterior dos lábios) e anteriormente pela uretra feminina e pelo clitóris. Inferiormente, é circundada pelo anel do hímen. A abertura da vagina, ou junção da vagina com o vestibulo, é limitada por uma membrana que se estende dos lados posterior e lateral à face inferior do óstio externo da uretra, sendo denominada hímen. Sua forma e aberturas são variáveis e dependem da idade, da paridade e da experiência sexual. A forma da abertura pode ser infantil, anular, semilunar, cribriforme, septada ou vertical; o hímen pode, mesmo, ser imperfurado. Em mulheres fecundas e no estado pós-coito, os vestígios ou marcas do tegumento do hímen são denominados carúnculas himenais.

O óstio externo da uretra, que se situa a cerca de 2 a 3 cm atrás do clitóris, em uma superfície irregular e ligeiramente elevada com áreas achatadas nas laterais, pode mostrar forma estrelada ou de lua crescente. É caracterizado por várias pregas mucosas pequenas em torno desse orifício. Bilateralmente, em sua superfície, encontram-se os orifícios das glândulas parauretrais e periuretrais (ductos parauretrais [ductos de Skene e Astruc]).

Aproximadamente, nas posições 5 e 7, no sentido horário, externamente aos anéis do hímen, há duas pequenas elevações semelhantes a pápulas, que representam os orifícios dos ductos das glândulas vestibulares maiores (glândulas de Bartholin) da mulher (glândula bulbouretral do homem). A fossa navicular da uretra se localiza entre o frênulo dos lábios do pudendo e o anel do hímen. A pele que circunda o vestibulo é do tipo escamoso estratificado, com escassez da tela de tórulos e papilas.

Artérias

A vascularização do vestibulo é um extenso plexo de capilares que tem anastomoses com a artéria perineal transversa superficial. Um ramo origina-se diretamente da anastomose pudenda com a artéria retal inferior na região da fossa navicular da uretra. A irrigação sanguínea da parte anterior da uretra, um ramo da artéria dorsal do clitóris e a artéria ázigo da parede anterior da vagina, também contribuem.

Veias

A drenagem venosa é ampla, envolvendo as mesmas áreas descritas para a tela arterial.

Vasos linfáticos

A drenagem linfática tem um padrão diferente. A porção anterior, incluindo o óstio externo da uretra, drena para cima e para fora com a porção dos lábios menores do pudendo e do clitóris. A porção seguinte ao óstio da uretra pode unir-se à da uretra anterior, que esvazia no plexo vestibular, para terminar nos linfonodos inguinais superficiais, nos linfonodos subinguinais superficiais e profundos e na tela de linfonodos ilíacos externos. Os vasos linfáticos da fossa navicular da uretra e do hímen podem juntar-se aos da parede posterior da vagina, entrelaçando-se com os linfonodos intercalados ao longo do reto, que seguem as artérias retais inferiores. Esse padrão torna-se significativo com o câncer. A drenagem ocorre através das telas pudenda e retal (hemorroidária) e do plexo vestibular para a região inguinal.

Nervos

A inervação da área vestibular é principalmente do plexo sacral através do nervo perineal. A ausência das modalidades comuns de toque é digna de nota. A porção vestibular do anel do hímen contém uma abundância de terminações nervosas livres (dor).

Glândulas vestibulares

As glândulas vestibulares maiores (glândulas de Bartholin) têm ductos que medem aproximadamente 5 mm de diâmetro. A glândula, propriamente, situa-se inferior e lateralmente ao músculo bulboesponjoso (músculo bulbocavernoso), sendo de caráter tubuloalveolar, com uma cápsula delgada e septos de tecido conectivo que a dividem em lóbulos, nos quais raramente são encontradas fibras musculares lisas. Seu epitélio varia de cuboide a colunar e é de cor pálida, com o citoplasma contendo gotículas mucilaginosas e esférulas coloidais com inclusões acidófilas. O epitélio do ducto é do tipo simples e seu orifício é escamoso estratificado como o vestibulo. A secreção é uma substância mucoide clara, viscosa e fibrosa, com pH alcalino, sendo produtiva durante a atividade sexual.

A glândula vestibular maior é homóloga à glândula bulbouretral (também conhecida como glândula de Cowper, glândula de Duverney, glândula de Tiedemann, ou glândula de Bartholin do homem). Se a abertura da glândula for obstruída, pode-se desenvolver um cisto doloroso de Bartholin.

O suprimento arterial para a glândula vestibular maior origina-se de um pequeno ramo arterial do músculo bulboesponjoso que penetra profundamente em sua substância. A drenagem venosa coincide com a drenagem do corpo cavernoso do clitóris (corpo bulbocavernoso). Os vasos linfáticos drenam diretamente para os linfáticos do plexo vestibular, tendo acesso à parede posterior da vagina, ao longo dos canais hemorroidários inferiores. Também drenam através do períneo para a região inguinal. A maior parte dessa drenagem menor se dá ao longo dos vasos pudendos, nos canais do pudendo, e explica, parcialmente, a dificuldade em tratar um câncer que envolva essa glândula. A inervação da glândula vestibular maior deriva de um pequeno ramo do nervo perineal, que penetra diretamente em sua substância.

Músculos dos órgãos genitais femininos externos

Os músculos (Fig. 1-18) dos órgãos genitais femininos externos e dos corpos cavernosos na mulher são homólogos aos do homem, embora sejam menos desenvolvidos.

Músculo bulboesponjoso (bulbocavernoso)

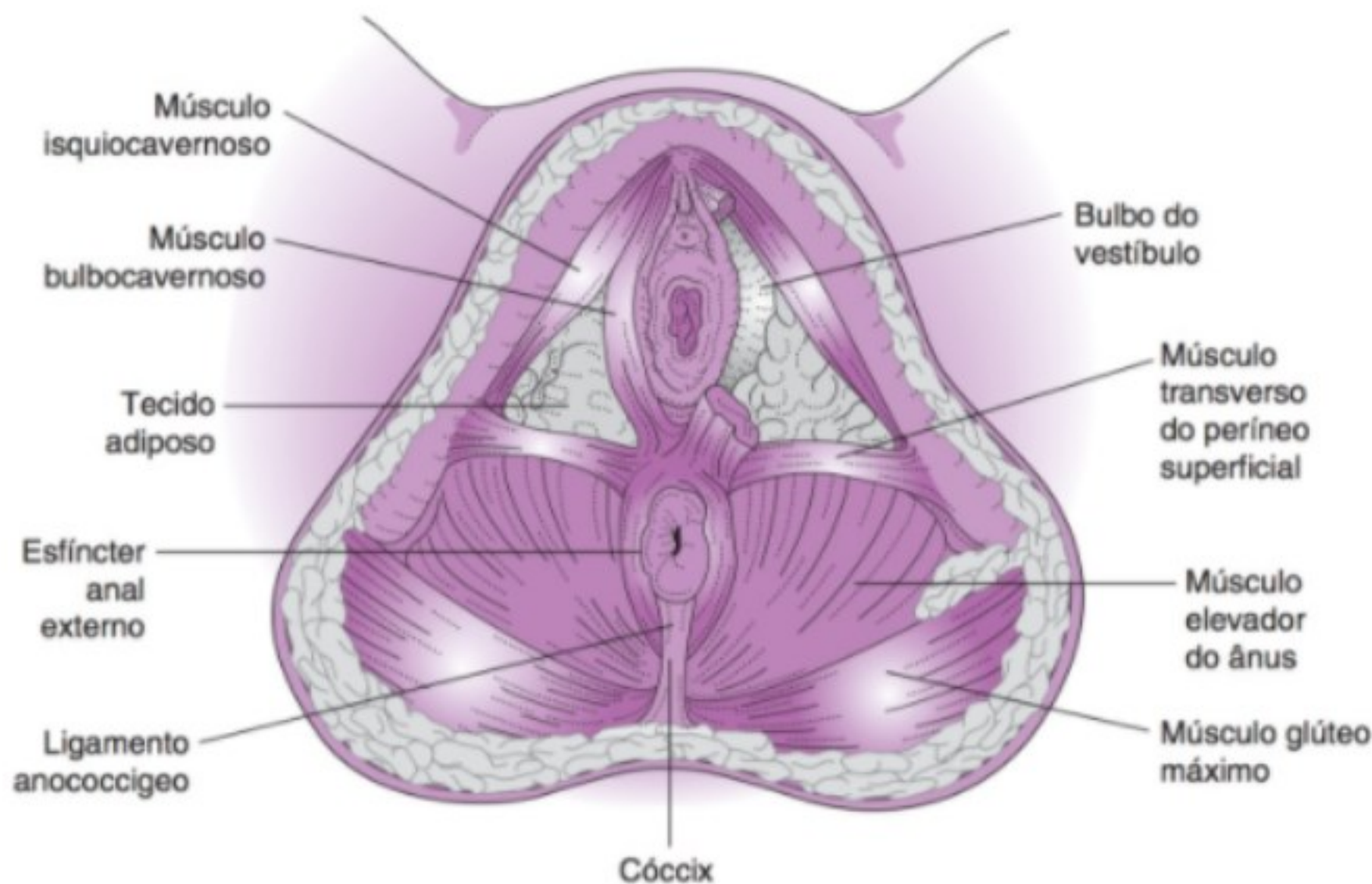
O músculo bulboesponjoso e os tecidos mais profundos cavernosos ou do bulbo do vestibulo surgem na linha mediana da parte posterior do tendão central do períneo, onde cada fibra se opõe às do lado oposto. Cada uma ascende em torno da vagina, envelopando o bulbo do vestibulo (o corpo esponjoso do pênis, no homem), para terminar em três divisões: (1) o tecido fibroso dorsal ao clitóris, (2) a túnica fibrosa do corpo cavernoso do clitóris que se sobrepõe ao ramo do clitóris e (3) fibras entrecruzadas que se unem às do músculo isquiocavernoso para formar o esfíncter estriado da uretra na junção de seus terços médio e inferior.

O suprimento sanguíneo deriva do ramo perineal da artéria pudenda interna, quando surge na parte anterior da fossa isquioanal. Profunda em relação à membrana do períneo (fáscia inferior do diafragma urogenital; fáscia de Colles) e atravessando-se entre os músculos isquiocavernoso e bulboesponjoso, a artéria pudenda interna emite 1 a 2 ramos diretamente para o músculo bulboesponjoso e o corpo vestibular, continuando anteriormente para terminar na artéria dorsal do clitóris.

A drenagem venosa acompanha o plexo pudendo. Além disso, estende-se posteriormente com as veias retais inferiores (veias hemorroidárias inferiores) e lateralmente com a veia perineal, um ramo da veia pudenda interna. Os vasos linfáticos correm principalmente com os do plexo vestibular, com drenagem inferiormente para os linfonodos intercalados do reto e anterior e lateralmente com drenagem dos lábios menores e maiores do pudendo para os linfonodos inguinais superficiais. A drenagem contralateral, na porção superior do músculo e do corpo, é evidente.

Músculo isquiocavernoso

O músculo isquiocavernoso e seu tecido cavernoso anexo originam-se do túber isquiático e do ramo inferior para o ísquio. Esse músculo envelopa o ramo de seu tecido cavernoso em uma



▲ **Figura 1-18** Musculatura da pelve (vista inferior).

camada delgada de músculo, ascendendo na direção e acima das faces medial e inferior da sínfise púbica, para terminar na face anterior da sínfise, na base do clitóris. A seguir, emite fibras entrecruzadas para a região dos terços superior e médio da uretra, formando a maior parte do esfíncter voluntário desse órgão. O suprimento sanguíneo ocorre por meio de ramos perfurantes da artéria perineal, quando esta ascende entre os músculos bulboesponjoso e isquiocavernoso, para terminar como a artéria dorsal do clitóris. A inervação provém de um ramo isquiocavernoso da divisão perineal do nervo pudendo.

Músculo transverso

O músculo transverso superficial do períneo origina-se do ramo inferior do ísquio e do túber isquiático. As fibras musculares estendem-se de um lado ao outro do períneo e se inserem em seu tendão central, encontrando os do lado oposto. Frequentemente, as fibras musculares dos músculos bulboesponjoso, puborretal, transverso superficial do períneo e, mais raramente, o esfíncter externo do ânus se interdigitam. A irrigação sanguínea resulta de um ramo perfurante da divisão perineal da artéria pudenda interna, e a inervação resulta da divisão perineal do nervo pudendo.

Camada inferior do diafragma urogenital

A camada inferior do diafragma urogenital é um espaço potencial, denominado espaço subcutâneo do períneo, que depende do tamanho e do desenvolvimento da musculatura, da paridade da mulher e da arquitetura pélvica. Ela contém tecido conectivo areolar frouxo e intercalado com gordura. Os músculos bulboesponjosos, com o apoio dos músculos transversos superficiais do

períneo e dos puborretais, agem como um ponto de fixação, em cada lado, para sustentação do pudendo feminino, dos órgãos genitais femininos externos e da vagina.

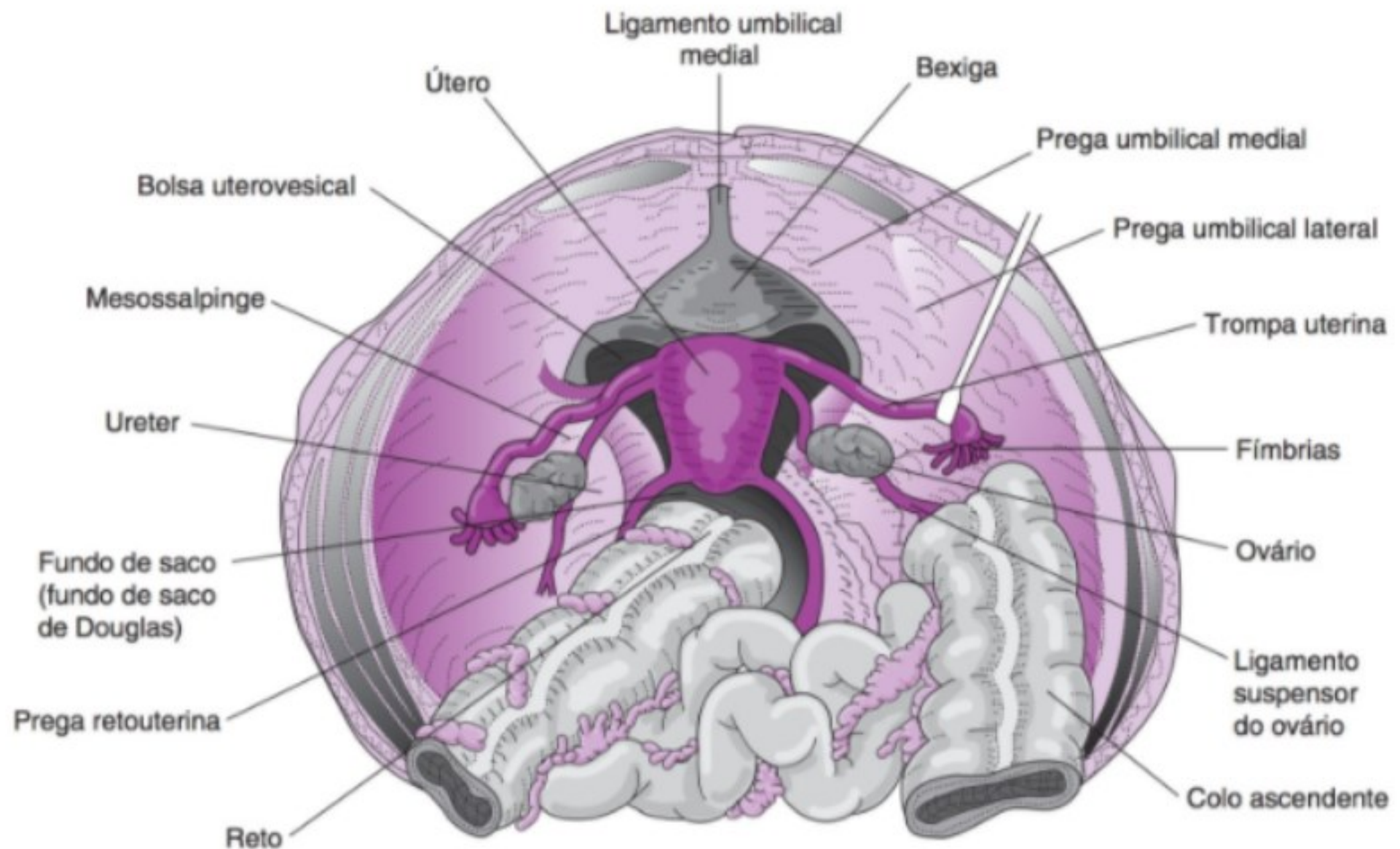
Considerações cirúrgicas

Uma episiotomia de linha média é mais eficaz para minimizar o trauma aos suportes vitais do pudendo feminino, os músculos bulboesponjoso e transverso superficial do períneo. A superdistensão da vagina, causada pela parte apresentadora e pelo corpo do infante, forma uma saculação temporária. Se a distensão ocorrer muito rapidamente ou se a dilatação estiver além da capacidade de resiliência da vagina, pode ocorrer ruptura da musculatura vaginal, frequentemente demonstrada por um sulco cuneiforme na parede anterior e uma protrusão linguiforme na parede posterior da vagina. Portanto, o retorno da vagina e do pudendo feminino ao estado não grávido depende do tônus muscular e do grau de distensão da vagina durante o parto.

Deve-se prestar consideração especial e deliberada ao reparo do corpo do períneo, do esfíncter externo do ânus e da mucosa retal. Seja criada espontaneamente ou iatrogenicamente com a episiotomia, a falta de reparo adequado e de atenção ao retorno da função anatômica apropriada resultará em morbidade de longo prazo com dispareunia ou incontinência anal.

CONTEÚDOS DA CAVIDADE PÉLVICA

Os órgãos que ocupam a pelve feminina (Figs. 1-19 a 1-21) são a bexiga urinária, os ureteres, a uretra feminina, o útero, as tubas uterinas (oviductos uterinos ou trompas de Falópio), os ovários,



▲ **Figura 1-19** Conteúdos da pelve feminina (vista superior).

a vagina e o reto.* Com exceção da porção inferior do reto e a maior parte da vagina, todos os órgãos mencionados se situam imediatamente abaixo do peritônio. O útero, as tubas uterinas e os ovários são quase completamente cobertos pelo peritônio e estão suspensos em ligamentos peritoneais; os órgãos remanescentes são parcialmente cobertos pelo peritônio. Esses órgãos não preenchem completamente a cavidade; o espaço remanescente é ocupado pelo íleo e pelo colo.

Bexiga urinária

► Anatomia

A bexiga urinária é um órgão muscular oco, que armazena a urina e se situa posteriormente aos ossos púbicos e anteriormente ao útero e ao ligamento largo do útero. Sua forma, tamanho e posição variam com a quantidade de urina nela contida. Quando vazia, toma a forma de uma pirâmide um pouco arredondada, tendo corpo (base), ápice (ou vértice), face superior e face inferior convexa que pode ser dividida por uma crista mediana em duas faces inferolaterais.

► Relações

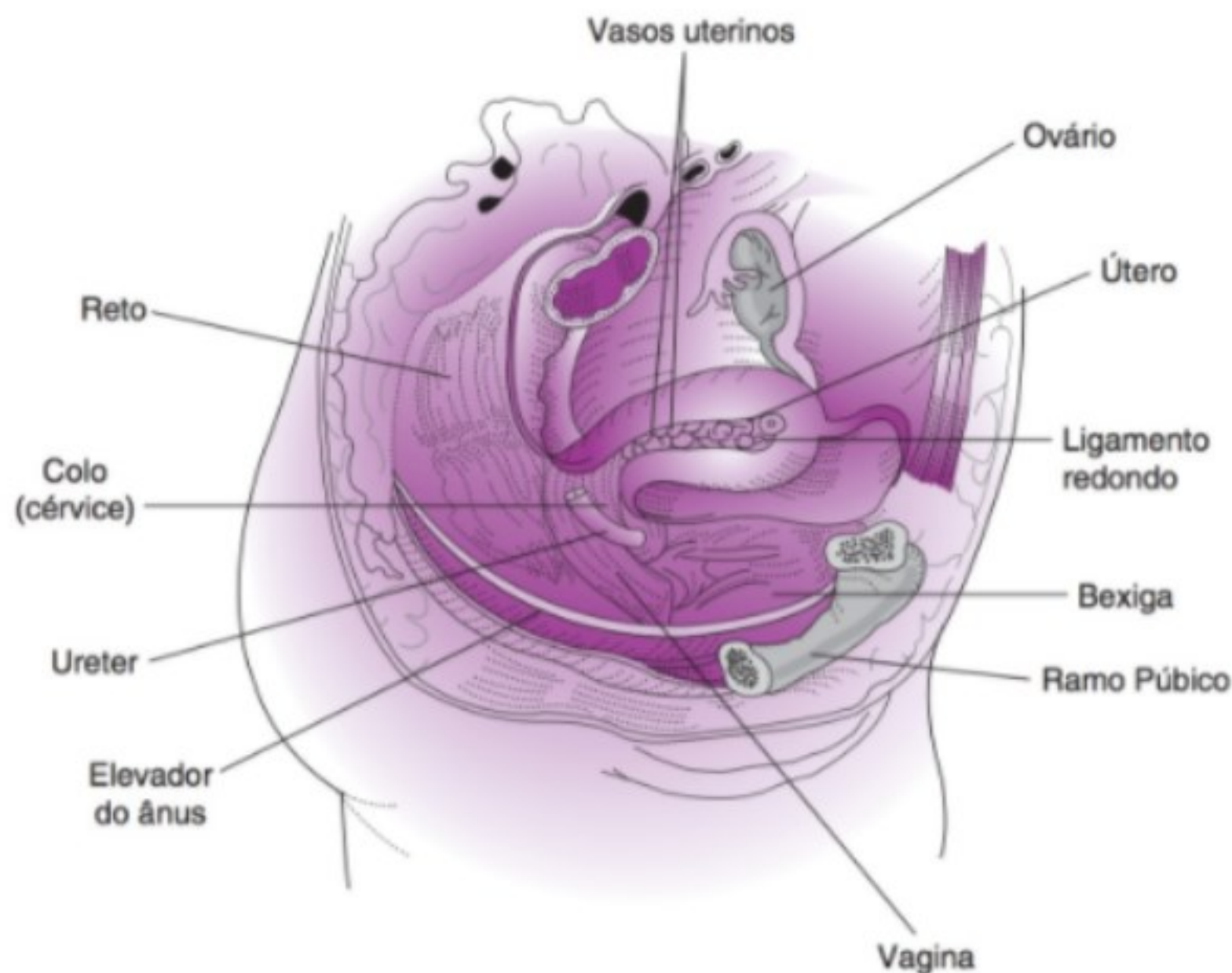
A face superior da bexiga urinária é coberta pelo peritônio, que é contínuo com a prega umbilical medial, formando,

lateralmente, as fossas paravesicais. Posteriormente, o peritônio passa sobre o útero, na junção do colo com o corpo do útero, continuando a ascender, na face anterior, para formar a escavação vesicouterina. Quando a bexiga está vazia, o útero normal repousa sobre sua face superior; quando a bexiga está distendida, são as vilosidades do intestino que podem repousar sobre essa face. O corpo da bexiga repousa abaixo do peritônio e é adjacente ao colo uterino e ao fórnice anterior da vagina, estando separado dessas estruturas por tecido areolar que contém veias plexiformes. A área superior à vagina se estende quando a bexiga enche. As faces inferolaterais são separadas da parede pélvica pelo espaço pré-vesical potencial, que contém uma pequena quantidade de tecido areolar, mas nenhum grande vaso. Essa superfície não é peritoneal, portanto é adequada para os procedimentos cirúrgicos. Posterolateralmente à região situada em frente à sínfise, é como se situa cada uma das faces inferolaterais em relação à fáscia do músculo obturador interno e aos vasos obturadores e nervo obturatório, a artéria umbilical obliterada acima, e a fáscia do músculo elevador do ânus abaixo. Posterior e medialmente, a face inferior é separada do corpo por uma região denominada junção uretrovesical, a porção mais estável da bexiga urinária.

► Fáscias, ligamentos e músculos

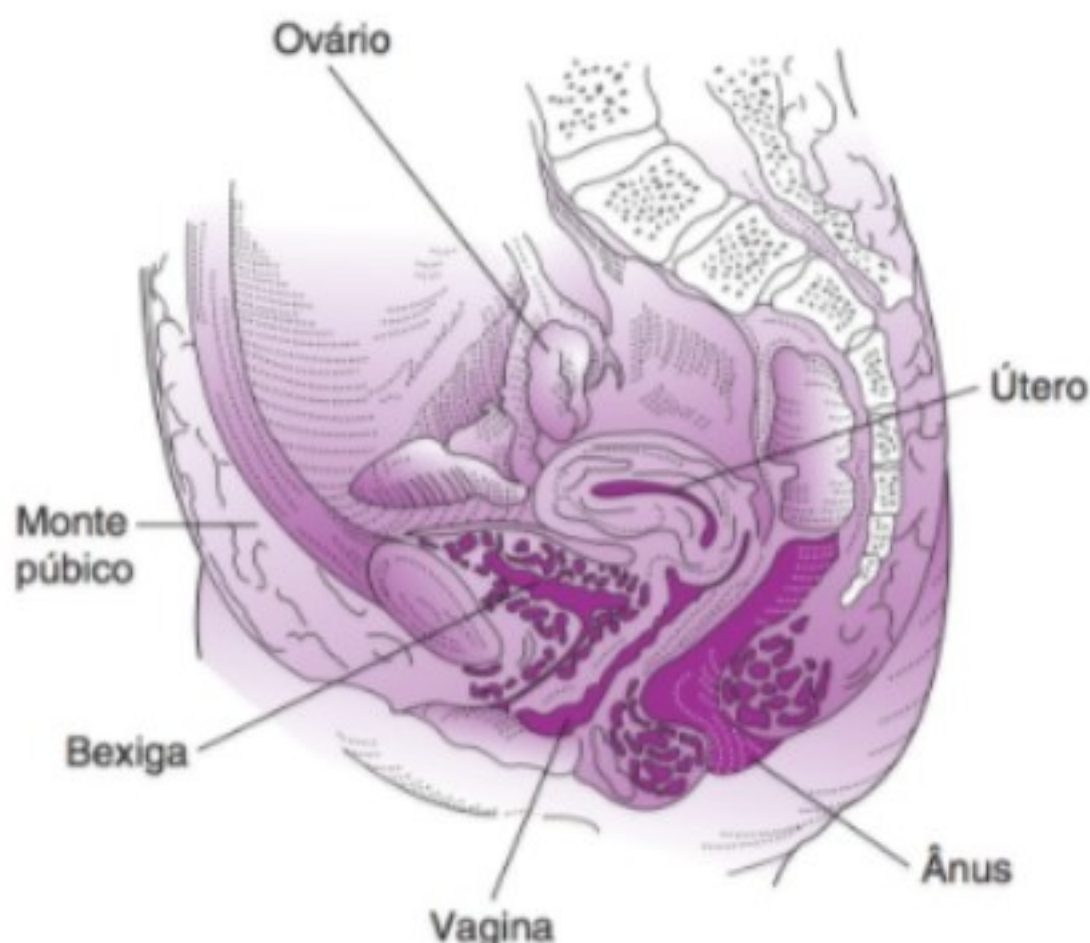
A bexiga urinária é envolvida por uma camada delgada de fáscia, a bainha vesical. Dois espessamentos da fáscia endopélvica, os ligamentos mediais e laterais pubovesicais (ou puboprostáticos, no homem), estendem-se na junção vesicouretral, adjacentes ao

* O reto não está descrito neste capítulo.



▲ **Figura 1-20** Visceras da pelve (vista sagital).

músculo elevador do ânus da parte inferior do aspecto anterior da bexiga aos ossos púbicos. Espessamentos fasciais semelhantes, os ligamentos verdadeiros laterais, estendem-se dos lados da parte inferior da bexiga às paredes laterais da pelve. Posteriormente, a junção vesicouretral da bexiga estende-se diretamente contra a parede anterior da vagina.



▲ **Figura 1-21** Órgãos da pelve (vista mediosagital). (Gentilmente cedida por Benson, RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th. ed. Los Altos, CA: Lange; 1983.)

Um feixe de fibras, o ligamento umbilical mediano ou úraco, estende-se do ápice da bexiga ao umbigo. Esse feixe representa os resquícios do alantoide embrionário. Os ligamentos umbilicais laterais são formados pelas artérias umbilicais obliteradas e são representados por cordões fibrosos que se estendem junto aos lados da bexiga e ascendem na direção do umbigo. Frequentemente, esses vasos serão desobstruídos, formando, desse modo, as artérias vesicais superiores. O revestimento peritoneal da bexiga é limitado à face superior. Os dobramentos do peritônio junto à parede abdominal anterior e às paredes pélvicas correspondentes são, às vezes, descritos como ligamentos falsos superior, lateral e posterior. A túnica muscular (lisa) da bexiga urinária é representada por um padrão interdigitado contínuo e contíguo aos músculos longitudinais internos e circulares anteriores da uretra. Nenhuma camada muscular distinta é visível.

► **Túnica mucosa (membrana mucosa)**

A túnica mucosa tem coloração rósea e se situa em pregas irregulares que praticamente desaparecem devido à distensão. Os três ângulos do trígono da bexiga (trígono vesical) são representados pelos óstios (orifícios) dos dois ureteres e pelo óstio interno da uretra (orifício uretral interno). Essa área tem cor mais avermelhada e não mostra pregueamento. É limitada posteriormente pela prega interuretérica, uma crista transversa encurvada que se estende entre os óstios dos ureteres. Uma elevação longitudinal mediana, a úvula da bexiga, estende-se na direção do óstio da uretra. O óstio interno da uretra normalmente é situado no ponto inferior máximo da bexiga, na junção das faces

inferolateral e posterior. É circundado por uma elevação circular, o ânulo uretral, aproximadamente no nível central da sínfise púbica. O revestimento epitelial da bexiga é de transição. A túnica mucosa estende-se sobre uma tela submucosa, composta de tecido areolar superficial à túnica muscular. Não há evidência de um esfíncter de músculo liso no colo da bexiga.

► Artérias, veias e vasos linfáticos

O suprimento sanguíneo da bexiga origina-se de ramos da artéria hipogástrica. A artéria umbilical, um ramo terminal da artéria hipogástrica, emite a artéria vesical superior antes de sua porção obliterada. Aproxima-se da bexiga (com as artérias vesicais média e inferior) através de uma condensação de tecido areolar adiposo, limitando posterosuperiormente o “espaço” pré-vesical, para se ramificar acima da face superior da bexiga. Anastomosa-se com as artérias do lado oposto e, abaixo, com as artérias vesicais média e inferior. A artéria vesical média pode surgir de um dos vasos superiores ou pode originar-se da artéria umbilical, suprimindo os lados e o corpo da bexiga. A artéria vesical inferior em geral surge diretamente da artéria hipogástrica — em comum com a artéria uterina ou como um ramo desta — e estende-se abaixo e medialmente, onde se divide em ramos que suprem a parte inferior da bexiga. O fundo da bexiga também pode receber pequenos ramos das artérias retal média, uterina e vaginal.

As veias formam um extenso plexo, nos lados e no corpo da bexiga, cujos ramos passam ao tronco hipogástrico.

Os vasos linfáticos acompanham, em parte, as veias e se comunicam com os linfonodos hipogástricos. Também se comunicam lateralmente com os linfonodos ilíacos externos, e alguns vasos linfáticos do fundo da bexiga passam aos linfonodos situados no promontório do sacro. Os vasos linfáticos do ápice da bexiga estão separados nos lados direito e esquerdo e raramente se cruzam, mas há extensas anastomoses entre os vasos linfáticos do corpo da bexiga, que também envolvem os do colo da bexiga.

► Nervos

O suprimento nervoso da bexiga deriva, em parte, do plexo simpático hipogástrico, e, em parte, dos segundo e terceiro nervos sacrais (os nervos erigentes).

Ureteres

► Anatomia e relações

O ureter é um ducto levemente achatado que se estende do término da pelve renal ao canto inferior mais externo do corpo da bexiga urinária, em uma distância de 26 a 28 cm. O ureter é parcialmente abdominal e parcialmente pélvico, estendendo-se inteiramente atrás do peritônio. Seu diâmetro varia de 4 a 6 mm, dependendo da distensão, e seu tamanho é uniforme, exceto para três porções ligeiramente constrictas.

A primeira constrição é encontrada na junção do ureter com a pelve renal, sendo conhecida como istmo superior. A segunda constrição — o istmo inferior — encontra-se no ponto em que o

ureter atravessa a margem da pelve menor. A terceira constrição (intramural) está na parte terminal do ureter, quando atravessa a parede da bexiga.

A parte pélvica do ureter começa quando ele atravessa a margem pélvica, abaixo dos vasos ovarianos e próximo à bifurcação da artéria ilíaca comum. Conforma-se à curvatura da parede pélvica lateral, inclinando-se um pouco lateral e posteriormente até alcançar o soalho da pelve. A seguir, o ureter inclina-se anterior e medialmente, no nível da espinal isquiática, para alcançar a bexiga. Em sua parte superior, está relacionado posteriormente com a articulação sacroilíaca; depois, estendendo-se sobre o músculo obturador interno e sua fáscia, cruza a raiz da artéria umbilical, os vasos obturadores e o nervo obturatório.

Em sua relação anterior, o ureter emerge detrás do ovário e abaixo de seus vasos, para passar atrás das artérias uterina e vesicais superior e média. Correndo anteriormente, mantém a uma relação próxima com o fórnice lateral da vagina, passando a 8 a 12 mm do colo do útero e da parede da vagina, antes de chegar à bexiga. Quando os ureteres alcançam esse órgão, estão separados por 5 cm. Os ureteres abrem-se na bexiga por duas aberturas em forma de fenda, os óstios dos ureteres, que se situam a uma distância mútua de 2,5 cm quando a bexiga está vazia.

► Parede do ureter

A parede do ureter tem aproximadamente 3 mm de espessura e é composta por três túnicas: adventícia (de tecido conectivo), muscular e mucosa. A túnica muscular tem uma camada circular externa e uma longitudinal interna em toda a sua extensão, além de uma camada longitudinal externa no seu terço inferior. A membrana mucosa é pregueada longitudinalmente e recoberta por epitélio de transição. A ação peristáltica intermitente da musculatura ureteral impulsiona a urina para a bexiga em jatos. A passagem oblíqua do ureter através da parede da bexiga tende a constituir um dispositivo valvular, mas nenhuma valva verdadeira está presente. As fibras circulares da parte intramural do ureter funcionam como um esfíncter. Apesar disso, em certas condições de superdistensão da bexiga, a urina pode ser forçada a retornar ao ureter.

► Artérias, veias e vasos linfáticos

A parte pélvica do ureter recebe seu suprimento sanguíneo de um ramo direto da artéria hipogástrica, anastomosando-se superiormente em sua adventícia com ramos da artéria ilio-lombar e inferiormente com ramos das artérias vesical inferior e retal média. A drenagem linfática passa ao longo dos vasos hipogástricos para os linfonodos hipogástricos e ilíacos externos, continuando até a porção média dos ureteres, onde essa drenagem é dirigida aos linfonodos paraaórticos e interaorticocavais.

► Nervos

O suprimento nervoso é fornecido pelos plexos renal, ovárico e hipogástrico. O nível espinal dos nervos aferentes é aproximadamente o mesmo que o do rim (T12, L1, L2). O terço inferior do

ureter recebe nervos sensitivos (fibras sensitivas) e fibras parasimpáticas pós-ganglionares do plexo de Frankenhäuser e fibras simpáticas através desse plexo, uma vez que ele supre o corpo da bexiga urinária. Essas fibras ascendem ao terço inferior do ureter, acompanhando o suprimento arterial. O segmento médio parece receber fibras nervosas pós-ganglionares simpáticas e parassimpáticas do próprio plexo hipogástrico médio e por meio desse plexo. O terço superior do ureter é suprido pela mesma inervação do rim.

Uretra

► Anatomia e relações

A uretra feminina é um canal com 2,5 a 4 cm de comprimento. Estende-se abaixo e adiante em uma curva do colo da bexiga (óstio interno da uretra), que se situa aproximadamente do lado oposto à sínfise púbica. Sua terminação, o óstio externo da uretra, situa-se abaixo e atrás da margem inferior da sínfise. Posteriormente, ajusta-se à parede anterior da vagina, especialmente nos dois terços inferiores, em que está realmente integrada à parede, formando a crista uretral. Anteriormente, a extremidade superior é separada do “espaço” pré-vesical pelos ligamentos pubovesicais (puboprostáticos), limitrofes com o músculo elevador do ânus e a vagina, e se estendendo acima, para os ramos púbicos.

► Anatomia das paredes

As paredes da uretra são muito distensíveis, compostas de tecido fibromuscular esponjoso que contém veias cavernosas e limitadas pelas túnicas submucosa e mucosa. Essa última túnica, quando não distendida, contém numerosas pregas longitudinais, das quais a mais proeminente está localizada na parede posterior e é denominada crista uretral. Além disso, há várias pequenas glândulas (homólogas das glândulas parauretrais e periuretrais da próstata masculina [ductos de Skene e glândulas de Astruc]) que se abrem na uretra. As maiores dessas glândulas, chamadas glândulas parauretrais de Skene, podem abrir-se por meio de um par de ductos localizado ao lado do óstio externo da uretra no vestibulo da vagina. O epitélio inicial da túnica mucosa é de transição na extremidade superior e se torna escamoso na parte inferior.

Externamente ao lume da uretra, nos dois terços inferiores, há uma túnica de músculo liso, composta de uma camada circular externa e uma camada longitudinal interna. No terço superior, os feixes musculares dessas camadas se interdigitam e se entrelaçam, como em um entrançado de cesta, tornando-se contínuos e contíguos aos da bexiga urinária. Todo o músculo liso circular da uretra age como um esfíncter involuntário. Na região de junção dos terços médio e inferior da uretra, fibras entrecruzadas (do tipo estriado) formam as origens intermediárias dos músculos bulboesponjoso e isquiocavernoso e envolvem a uretra, formando o esfíncter da uretra (esfíncter voluntário).

► Artérias e veias

O suprimento arterial está intimamente envolvido com o da parede anterior da vagina, com anastomoses cruciais para a bexiga

urinária. Em cada lado da vagina, encontram-se artérias vaginais, que se originam, em parte, da artéria coronária do colo do útero, da artéria vesical inferior ou de um ramo direto da artéria uterina. Na linha mediana da parede anterior da vagina, encontra-se a artéria ázigo da vagina, que se origina da artéria coronária ou circular do colo do útero. Aproximadamente cinco ramos atravessam a parede anterior da vagina, das artérias vaginais laterais à artéria ázigo da vagina, na linha mediana, com pequenos ramos suprindo a uretra. Uma importante anastomose com o introito da vagina envolve a artéria do clitóris (ramos uretrais), quando essa artéria se divide em artérias dorsal e superficial do clitóris, um ramo terminal da artéria pudenda interna. A drenagem venosa segue o padrão arterial, embora com menor definição. Na parte superior da vagina, forma-se uma extensa tela, chamada plexo venoso de Santorini.

► Nervos

O suprimento nervoso é parassimpático, simpático e espinal. Os nervos parassimpáticos e simpáticos derivam do plexo hipogástrico; o suprimento espinal ocorre por intermédio do nervo pudendo.

Útero

► Anatomia

O útero é um órgão muscular, com paredes espessas e forma de pera, situado entre o corpo da bexiga urinária e o reto. Revestido, em ambos os lados, por duas camadas do ligamento largo do útero, comunica-se acima com as tubas uterinas e abaixo com a vagina. Divide-se em duas porções principais: acima, a porção maior ou corpo do útero, e, abaixo, a porção menor ou colo do útero, conectado por uma constrição transversal, o istmo do útero. O corpo do útero é achatado, por isso sua dimensão laterolateral é maior do que a dimensão anteroposterior, e maior nas mulheres que têm filhos. A face anterior ou vesical é quase plana; a posterior é convexa. As tubas uterinas juntam-se ao útero nos cantos ou nos ângulos superiores (laterais). A porção arredondada que se estende acima da plana, atravessando os pontos de junção das duas tubas, é denominada fundo do útero e é a região de maior largura.

A cavidade do útero, quando vista da frente ou de trás, é aproximadamente triangular, com o corpo do útero para cima. A comunicação dessa cavidade, abaixo, com a cavidade do colo do útero, corresponde, em sua posição, ao istmo do útero e forma o óstio interno do útero (*ostium uteri internum*). O colo do útero, também chamado porção vaginal do colo, tem forma semelhante à de um barril e tem 2 a 4 cm de comprimento; sua extremidade inferior une-se à vagina em um ângulo que varia de 45 a 90 graus. Essa extremidade projeta-se para o interior da vagina e é dividida, pela linha de fixação, em uma porção supravaginal do colo e uma porção vaginal do colo. Cerca de um quarto da face anterior e metade da face posterior do colo do útero pertencem à porção vaginal do colo. Na extremidade da porção vaginal, há o orifício externo que leva à vagina, denominado óstio externo do útero (*ostium uteri*), que é circular ou oval antes do parto, mas toma a forma de fenda transversal nas mulheres que têm

filhos. A cavidade do colo do útero é fusiforme, com pregas e sulcos, estendendo-se do óstio interno ao óstio externo do útero. O canal do colo do útero (canal endocervical) é composto por células colunares mucossecretoras, ao passo que o colo do útero externo é revestido por epitélio escamoso não queratinizante/ceratinizante. A junção entre essas duas áreas é chamada junção escamocolunar ou zona de transição.

Em condições normais, o tamanho do útero é variável em diferentes idades e estados fisiológicos. Na mulher adulta que nunca teve filhos, o útero tem aproximadamente 7 a 8 cm de comprimento, 4 a 5 cm em seu ponto mais largo e 30 a 40 g de peso. No período pré-púbere, o útero é consideravelmente menor, enquanto em mulheres que já tiveram filhos é maior. Durante a gravidez, sua forma, tamanho e características tornam-se bastante modificados, dependendo do estágio gestacional.

► Camadas da parede uterina

A parede uterina é muito espessa, consistindo em três camadas: serosa, muscular e mucosa. A camada serosa (perimétrio) é simplesmente o revestimento peritoneal. Essa camada é delgada e firmemente aderida ao fundo do útero e à maior parte do corpo do útero, mas depois se espessa na face posterior e se separa do músculo por meio do paramétrio. A camada muscular (miométrio) é extremamente espessa, com 1,5 a 2,5 cm, sendo contínua com a camada muscular das tubas uterinas e da vagina. Também se estende aos ligamentos do ovário e redondo do útero, aos ligamentos cardinais ou principais do colo do útero e, em grau mínimo, aos ligamentos uterossacrais. Na túnica muscular, podem ser distinguidas duas camadas principais: (1) a camada externa, que é mais fraca e composta de fibras longitudinais; e (2) a camada interna, que é mais forte, e cujas fibras entrelaçadas correm em várias direções, intermisturando-se com grandes plexos venosos. A camada muscular hipertrofia-se com o óstio interno do útero para formar um esfíncter.

O colo do útero, distalmente do óstio interno, perde progressivamente seu músculo liso e, no final, torna-se desprovido de qualquer músculo liso e elástico em sua metade distal. Na realidade, torna-se o "tendão fechado" do útero, ponto ao qual, durante a atividade do trabalho de parto, o útero e a vagina dirigem seus esforços. A camada mucosa (endométrio) é macia e esponjosa, composta de tecido semelhante ao tecido conectivo embrionário. A superfície consiste em uma camada única de epitélio colunar ciliado. O tecido é, mais precisamente, delicado e friável, contendo várias glândulas tubulares que se abrem na cavidade do útero.

► Posição e direção axial

A direção axial do útero varia enormemente. Em geral, o útero forma um ângulo agudo com a vagina, de tal modo que sua face anterior se situa sobre a face superior da bexiga urinária, e o corpo do útero está em um plano horizontal quando a mulher está em posição ereta. Há uma curva na área do istmo, em que, então, a face do colo do útero volta para baixo. Essa posição é a anteversão ou angulação normal do útero, embora ele possa estar colocado para trás (retroversão), sem angulação (posição militar) ou para um dos lados (lateriversão/lateroversão).

A flexão para frente, no istmo, é referida como anteflexão, ou pode ocorrer uma correspondente retroflexão ou lateriflexão/lateroflexão. Não existe um limite nítido entre o estado normal e patológico da angulação anterior (anteversão).

► Relações

O corpo do útero repousa, anteriormente, sobre as faces superior e posterior da bexiga urinária, estando separados pela escavação vesicouterina do peritônio urogenital. Toda a parede anterior do colo do útero encontra-se abaixo do soalho dessa escavação e está separada do corpo da bexiga somente pelo tecido conectivo. Posteriormente, a cobertura peritoneal estende-se para baixo, até a porção superior da vagina; portanto, toda a face posterior do útero é revestida pelo peritônio, e a parede posterior convexa é separada do reto pela escavação retouterina (fundo de saco ou bolsa de Douglas). Algumas vilosidades do intestino podem situar-se sobre a face posterior do corpo do útero e estar presentes na escavação retouterina.

Lateralmente, o útero está relacionado com várias estruturas contidas no seu ligamento largo: as tubas uterinas, o ligamento redondo do útero e o ligamento suspensor do ovário, as artérias e as veias uterinas e os ureteres. As relações dos ureteres com as artérias uterinas são muito importantes cirurgicamente. Os ureteres, quando passam para a bexiga, correm paralelamente ao colo do útero em uma distância de 8 a 12 mm. A artéria uterina atravessa o ureter anterossuperiormente, próximo ao colo do útero, a cerca de 1,5 cm da parte lateral do fórnice da vagina. Na realidade, o ureter passa sob a artéria uterina "como a água corre embaixo da ponte".

► Ligamentos

Embora o colo do útero seja fixo, o corpo do útero é livre para subir e descer com o enchimento e o esvaziamento da bexiga urinária. Os chamados ligamentos que sustentam o útero consistem nos ligamentos uterossacrais, ligamentos transversos do colo (ligamentos ou suportes cardinais ou principais, *ligamentum transversum cervicis*, ligamentos de Mackenrodt), ligamentos redondos do útero e ligamentos largos do útero. O colo do útero está encaixado no tecido denominado paramétrio, que contém quantidades variáveis de músculo liso. Há dois pares de estruturas contínuas com o paramétrio e com a parede do colo do útero: os ligamentos uterossacrais e o ligamento transverso (cardinal) do colo do útero, este último sendo o principal meio de sustentação e suspensão do útero a partir das paredes laterais da pelve menor.

Os ligamentos uterossacrais são, de fato, as pregas inferoposteriores do peritônio do ligamento largo do útero. Consistem principalmente em feixes de nervos do plexo hipogástrico inferior e contêm fibras pré e pós-ganglionares, além de fibras C dos segmentos lombares simpáticos e parassimpáticos, sendo parte dos componentes sacrais e parte das fibras C ou sensitivas dos segmentos espinais.

Os ligamentos cardinais são compostos de fibras longitudinais de músculo liso, que se originam superiormente do útero e inferiormente da vagina, abrindo-se em leque na direção da fáscia visceral da pelve, para formar, com o óstio interno

do útero, o principal suporte uterino. Há um defeito natural nas laterais desse músculo (hilo do útero) e no istmo do útero (óstio interno), por onde os suprimentos vascular e nervoso entram no útero.

Os ligamentos redondos do útero, embora não constituam suportes verdadeiros, podem auxiliar na manutenção do corpo do útero em sua posição típica sobre a bexiga urinária. Esses ligamentos consistem em cordões longitudinais de fibras de músculo liso proveniente da camada externa do corpo uterino. Do ponto de fixação ao útero, imediatamente abaixo ao do ligamento suspensor do ovário, cada ligamento redondo estende-se para baixo, para os lados e para frente entre as duas camadas do mesométrio, na direção do anel inguinal profundo (interno), que esse ligamento atravessa, e do canal inguinal, terminando em forma de leque nos lábios maiores do pudendo feminino e se tornando contínuo com o tecido conectivo. O ligamento redondo do útero (*ligamentum teres uteri*) é o gubernáculo vestigial na mulher. É acompanhado por um ramo funicular da artéria ovárica, um ramo do plexo venoso ovárico e, na parte inferior do seu curso, um ramo da artéria epigástrica inferior (artéria de Sampson), sobre a qual ele passa, quando entra no anel inguinal profundo (interno). Através do canal inguinal, é acompanhado pelo nervo ilioinguinal e pelo ramo espermático externo do nervo genitofemoral.

O ligamento largo do útero, que consiste em uma prega peritoneal transversa originada do soalho da pelve, entre o reto e a bexiga, propicia uma sustentação mínima.

Além do suporte estático desses ligamentos, o diafragma da pelve (músculo elevador do ânus) fornece um suporte indireto, porém dinâmico. Esses músculos não entram realmente em contato com o útero, mas ajudam a sustentar a vagina e manter íntegro o soalho de toda a pelve na resistência à pressão de supereinferior. A eficácia desses músculos depende de um períneo íntato (corpo do períneo, músculo e corpo bulboesponjosos), pois se esse estiver lacerado ou enfraquecido os ligamentos se distenderão gradualmente, e o útero cairá. Com efeito, o útero (com seus componentes) e a vagina formam uma unidade contínua.

▶ Artérias

O suprimento sanguíneo do útero é fornecido pelas artérias uterina e ovárica. Como um ramo terminal da artéria hipogástrica, a artéria uterina corre abaixo e medialmente, cruzando o ureter junto ao colo do útero. Depois, sobe junto à margem lateral do útero, em um curso tortuoso através do paramétrio, emitindo ramos laterais para ambas as faces uterinas. Acima, anastomosa-se com a artéria ovárica, no mesométrio, que cria a principal fonte sanguínea acessória. No interior do útero, as artérias uterinas formam uma série de arcos acima do fundo do útero, criando anastomoses cruzadas com o lado oposto.

Os ramos das artérias arqueadas (radiais) penetram no miométrio, em ângulos retos, terminando nas arteríolas basilares para a porção basilar do endométrio e nos ramos helicinos da artéria uterina (artérias espirais) do endométrio. As artérias espirais têm estrutura espiralada, não devido ao crescimento endometrial, mas porque, ontogeneticamente, um órgão carrega com ele seu suprimento arterial, à medida que muda de tamanho e

posição. Portanto, as artérias espirais estão aptas a manter o fluxo arterial adequado para a placenta, enquanto essa última estiver fixa no interior do útero. Por outro lado, as veias do endométrio são uma série de pequenos sinusoides que se conectam aos sinusoides maiores do miométrio, esses últimos coalescendo nas veias maiores do complexo uterino. É útil salientar, neste ponto, a significância do papel muscular do útero, auxiliando a controlar o sangramento venoso durante o parto.

O suprimento arterial para o colo do útero se dá principalmente pelos ramos cervicais das artérias uterinas direita e esquerda, que formam uma tela em torno do colo do útero (artéria coronária), criando a artéria ázigo na linha mediana anteroposterior. Anastomoses entre essa artéria e a artéria vaginal em ambos os lados possibilitam o fluxo cruzado na parede anterior, enquanto na parede posterior da vagina ocorrem anastomoses com as artérias retais médias direita e esquerda (artérias hemoroidárias médias direita e esquerda), já que essas artérias suprem a parede e o reto.

▶ Veias

As veias formam um plexo e drenam, através das veias uterinas, para a veia hipogástrica. Há conexões com as veias ováricas e epigástricas inferiores, por meio da veia acompanhante do ligamento redondo do útero.

▶ Vasos linfáticos

A drenagem linfática envolve diversas séries ou cadeias de linfonodos. Do plexo subperitoneal, os troncos coletores do segmento uterino inferior podem drenar, pelo colo do útero, para a série de linfonodos ilíacos externos ou, pelo istmo do útero, para os linfonodos sacrais laterais. A drenagem ao longo do ligamento redondo do útero progride para os linfonodos inguinais superficiais, depois aos femorais, e finalmente à série de linfonodos ilíacos externos. A drenagem lateralmente ao ligamento suspensor do ovário envolve o pedúnculo lombar e progride em um modo retroperitoneal através do ureter e anteriormente a esse para os linfonodos lombares (interaorticocavais) que se situam ao longo da aorta e inferiormente ao rim.

Tubas uterinas (trompas de Falópio; oviductos uterinos)

▶ Anatomia

As tubas uterinas servem para conduzir os ovócitos (óvulos) ao útero. Estendem-se dos cantos superiores do útero até a região dos ovários, correndo na margem superior do ligamento largo do útero (mesossalpinge). As tubas uterinas e os ovários são referidos em conjunto como anexos/adnexos. A princípio, o trajeto de cada tuba é quase horizontal e levemente posterior. Ao alcançar o polo (uterino) inferior do ovário, a tuba volta-se para cima, tornando-se paralela à margem anterior (mesovariana), depois se arqueia para trás acima do polo superior e desce posteriormente, para terminar em contato com a face medial. Cada tuba

tem 7 a 12 cm de comprimento e pode ser dividida em quatro partes: istmo, ampola, infundíbulo e intersticial.

O istmo da tuba uterina é a porção estreita e quase reta que se une diretamente ao útero. Seu trajeto intramural é longo e sua abertura no útero — o óstio uterino da tuba uterina — tem aproximadamente 1 mm de diâmetro. Em seguida ao istmo, encontra-se a ampola da tuba uterina, mais larga e mais espiralizada, que termina em uma dilatação afunilada, denominada infundíbulo da tuba uterina. As margens desse infundíbulo são orladas por numerosos processos divergentes (frangas), as fimbrias da tuba uterina, das quais a mais longa, a fimbria ovárica, é fixada ao ovário. O orifício afunilado do infundíbulo da tuba uterina, denominado óstio abdominal da tuba uterina, tem cerca de 3 mm de diâmetro e se abre, realmente, na cavidade peritoneal, embora provavelmente se encontre justaposto à superfície do ovário durante a ovulação. A intersticial é a porção da tuba uterina que se situa no interior da parede uterina. Sua porção mais interna é vista da cavidade do útero como o óstio uterino da tuba uterina.

► Camadas da parede

A parede da tuba uterina tem quatro camadas: a túnica serosa (peritoneal), a tela subserosa ou adventícia (fibrosa e vascular), e as túnicas muscular e mucosa. Cada tuba é recoberta por um envoltório peritoneal, exceto ao longo de uma pequena faixa em sua face inferior, na qual o mesossalpinge se fixa. Nas margens do infundíbulo e das fimbrias, esse envoltório peritoneal torna-se diretamente contínuo com a membrana mucosa que reveste o interior da tuba. A tela subserosa é frouxa na vizinhança imediata da tuba; é nessa camada que se encontra o suprimento sanguíneo e nervoso. A túnica muscular tem uma camada longitudinal externa e uma camada circular interna de fibras de músculo liso, mais proeminente e contínua com a do útero na extremidade uterina da tuba. A túnica mucosa é de epitélio colunar ciliado, com pregas longitudinais irregulares, simples na região do istmo da tuba uterina, mas se tornando mais altas e complexas na ampola da tuba uterina. O revestimento epitelial estende-se para fora, nas fimbrias da tuba uterina. O movimento ciliar se dá na direção do útero.

► Artérias e veias

O suprimento sanguíneo para as tubas uterinas origina-se das artérias ovárica e uterina. O ramo tubário da artéria uterina corre ao longo da face inferior da tuba uterina até a extremidade fimbriada e também pode emitir um ramo para o ligamento redondo do útero. O ramo ovárico da artéria uterina corre ao longo da margem fixa do ovário e emite um ramo tubário; Ambos os ramos formam anastomoses entrecruzadas no mesossalpinge. As veias acompanham as artérias.

► Vasos linfáticos

A drenagem linfática ocorre por meio de troncos retroperitoneais, que correm ao longo do ureter e anteriormente a esse, para os linfonodos lombares existentes ao longo da aorta e inferiormente ao rim.

Ovários

► Anatomia

Os ovários são órgãos pares situados junto às paredes laterais da pelve menor, pouco abaixo de sua margem. Cada ovário mede 2,5 a 5 cm de comprimento, 1,5 a 3 cm de largura e 0,7 a 1,5 cm de amplitude, pesando cerca de 4 a 8 g. O ovário tem duas faces, medial e lateral; duas margens, anterior ou mesovárica e posterior ou livre; e duas extremidades (ou polos), superior ou tubária e inferior ou uterina. Quando o útero e os anexos/adnexos estão na posição normal, o eixo longo do ovário é quase vertical, mas se curva um pouco, medial e anteriormente, na extremidade inferior, de modo que o polo inferior tende a apontar na direção do útero. A face medial é arredondada e, posteriormente, pode ter numerosas cicatrizes ou elevações que marcam a posição dos folículos em desenvolvimento e os locais dos que já foram rompidos.

► Estrutura do ovário

O ovário é recoberto por epitélio colunar cúbico ou baixo e consiste em um córtex e uma medula. A medula do ovário é composta por fibras de tecido conectivo, células musculares lisas e numerosos vasos sanguíneos, nervos, vasos linfáticos e tecido de sustentação. O córtex do ovário é composto de um fino estroma areolar, com muitos vasos e folículos dispersos de células epiteliais, em cujo interior se encontram os óvulos definitivos (ovócitos) em vários estágios de maturação. Os folículos mais maduros aumentam de tamanho e se projetam sobre a margem livre do ovário, onde são visíveis a olho nu, sendo chamados folículos ováricos vesiculosos (folículos de Graaf). Quando está completamente maduro, o folículo rompe-se, liberando o óvulo (ovócito) e transformando-se em um corpo lúteo. O corpo lúteo, por sua vez, é, posteriormente, substituído por tecido cicatricial, formando um corpo albicante, caso a gravidez não seja alcançada nesse ciclo menstrual específico.

► Relações

A porção superior da face medial é projetada pela extremidade com fimbrias da tuba uterina, e a porção restante mantém-se relacionada com as vilosidades do intestino. A face lateral tem forma semelhante à da parede pélvica, para a qual se volta e onde forma uma depressão diferente, a fossa ovária. Essa fossa é revestida pelo peritônio e limitada acima pelos vasos ilíacos externos e abaixo pelos vasos e nervo obturatórios; seu limite posterior é formado pelo ureter e pelas artéria e veia uterinas, e a fixação pélvica do ligamento largo do útero está localizada anteriormente.

A margem mesovárica ou anterior é razoavelmente reta e propicia a fixação para o mesovário, uma prega peritoneal pela qual o ovário é fixado à camada posterossuperior do ligamento largo do útero. Em razão de artérias, veias, nervos e vasos linfáticos entrarem no ovário por essa margem, ela é referida como o hilo do ovário.

► Mesovário

O ovário é suspenso por meio do mesovário, do ligamento suspensor do ovário (ligamento infundibulopélvico [IP]), e do

ligamento útero-ovárico (ligamento ovariano). O mesovário consiste em duas camadas de peritônio, contínuo com a túnica epitelial do ovário e a camada posterossuperior do ligamento largo do útero. O mesovário é curto e largo, contendo ramos das artérias ovárica e uterina, com plexos de nervos, o plexo pampiniforme de veias e a extremidade lateral do ligamento útero-ovárico. O ligamento suspensor do ovário é uma prega triangular do peritônio e, na realidade, é o canto lateral superior do ligamento largo do útero, que se torna confluyente com o peritônio parietal na margem da pelve. Fixa-se ao mesovário, assim como à túnica peritoneal do infundíbulo medialmente, suspendendo, assim, tanto o ovário como a tuba uterina. Contém artéria, veias e nervos ováricos, depois que eles passam acima da margem da pelve e antes de entrarem no mesovário.

O ligamento útero-ovárico é uma faixa de tecido conectivo, com pequenas e numerosas fibras musculares, que se situa entre as duas camadas do ligamento largo, na linha limítrofe entre o mesossalpinge e o mesométrio, conectando a extremidade ou polo inferior (uterina) do ovário com a parede lateral do útero. É fixado exatamente abaixo da tuba uterina e acima do sítio de fixação do ligamento redondo do útero, sendo contínuo com esse último.

▶ Artérias e veias

A artéria ovárica é a principal fonte de sangue para o ovário. Embora ambas as artérias possam originar-se como ramos da aorta abdominal, a esquerda frequentemente se origina da artéria renal esquerda; a direita, com menor frequência. Os vasos divergem mutuamente à medida que se dirigem para baixo. Ao alcançarem o nível da artéria ilíaca comum, curvam-se medialmente sobre esse vaso e o ureter para descenderem espiraladamente a cada lado da pelve, entre as pregas do ligamento suspensor do ovário, para o mesovário. Uma fonte sanguínea adicional é formada a partir de anastomoses com o ramo ovárico da artéria uterina, que corre ao longo da margem fixa do ovário. Os vasos sanguíneos que entram no hilo emitem centrifugamente ramos de capilares.

As veias seguem o curso das artérias e, quando emergem do hilo, formam um plexo bem desenvolvido (o plexo pampiniforme) entre as camadas do mesovário. Nas telas do plexo, ocorrem fibras musculares lisas, dando a aparência de tecido erétil a toda a estrutura.

▶ Vasos linfáticos

Os vasos linfáticos fazem a drenagem retroperitoneal, junto dos vasos das tubas uterinas e parte dos do útero, para os linfonodos lombares, ao longo da aorta inferior até o rim. A distribuição dos vasos linfáticos, no ovário, é tão ampla, que sugere que esse sistema também possa fornecer líquido adicional a esse órgão durante os períodos de tumefação folicular pré-ovulatória.

▶ Nervos

O suprimento nervoso dos ovários origina-se da tela simpática lombossacral e passa às gônadas junto da artéria ovárica.

Vagina

▶ Anatomia

A vagina é um tubo fibromuscular oco e forte, com aproximadamente 7 a 9 cm de comprimento, estendendo-se do útero ao vestibulo dos órgãos genitais femininos externos, onde se abre ao exterior. Seu eixo longo é quase paralelo ao da parte inferior do sacro e encontra o colo do útero em um ângulo de 45 a 90°. Devido à projeção do colo do útero para a porção superior, a parede anterior da vagina é mais curta, por 1,5 a 2 cm, do que a parede posterior. O saco circular de fundo cego formado em torno do colo do útero é conhecido como fórnice da vagina e é dividido em quatro partes: parte anterior (fórnice anterior), parte posterior (fórnice posterior) e duas partes laterais (fórnicas laterais). Na direção de sua extremidade inferior, a vagina penetra no diafragma urogenital e é circundada por dois músculos e corpos bulboesponjosos, que agem como um esfíncter (esfíncter da vagina).

▶ Estrutura da parede

A parede da vagina é composta por uma túnica mucosa e uma túnica muscular. As fibras de músculo liso são dispostas indistintamente em três camadas: uma camada longitudinal externa, uma camada circular e uma camada longitudinal interna pouco diferenciada. No terço inferior, as fibras circulares envelopam a uretra. A região submucosa é suprida abundantemente com um denso plexo de veias e vasos linfáticos. A túnica mucosa mostra muitas rugas vaginais transversais e oblíquas, que se projetam internamente, a tal ponto que o lume, em corte transversal, assemelha-se a uma fenda em forma de H. Nas paredes anterior e posterior, essas rugas formam cristas que são mais proeminentes, chamadas colunas anterior e posterior das rugas, respectivamente; a coluna anterior das rugas forma a carina uretral da vagina em sua extremidade inferior, na qual a uretra se invagina levemente na parede anterior da vagina. A mucosa da vagina é revestida inteiramente por epitélio escamoso não queratinizado/ceratinizado. Embora a vagina não tenha glândulas verdadeiras, há presença de uma secreção, que consiste em muco cervical, epitélio descamado e, com a estimulação sexual, em transudato direto.

▶ Relações

Anteriormente, a vagina encontra-se em íntima relação com a bexiga urinária, os ureteres e a uretra, sucessivamente. A parte posterior do fórnice da vagina é recoberta pelo peritônio da escavação retouterina, que pode conter vilosidades do intestino. Abaixo da escavação, a vagina repousa quase diretamente sobre o reto, dele separada por uma camada delgada de tecido conectivo areolar. Na direção da extremidade inferior da vagina, o reto volta-se rapidamente para trás, e a distância entre a vagina e o reto aumenta muito. Esse espaço, preenchido com fibras musculares, tecido conectivo e tecido adiposo, é conhecido como corpo do períneo. Uma parte lateral do fórnice da vagina se situa justamente abaixo da raiz do ligamento largo do útero e está a cerca de 1 cm do ponto em que a artéria uterina atravessa o ureter.

A remanescente parede lateral da vagina está relacionada com as margens da porção anterior do músculo elevador do ânus. A vagina é sustentada, no introito, pelos músculos e corpos bulbo-esponjosos, no terço inferior pelo elevador do ânus (puborretal), e superiormente pelos ligamentos transversos (cardinais) do útero. Com frequência, o ducto longitudinal do epoóforo (ducto de Gartner), resquício da porção inferior do ducto wolffiano (ducto mesonéfrico), pode ser encontrado nas laterais da vagina, como um tubo minúsculo ou um cordão fibroso. Muitas vezes, essas estruturas vestigiais transformam-se em cistos e aparecem como áreas translúcidas.

► Artérias e veias

A principal irrigação sanguínea da vagina é proporcionada pelo ramo vaginal da artéria uterina. Após formar a artéria coronária ou circular do colo do útero, passa medialmente atrás do ureter, para emitir cinco ramos principais, sobre a parede anterior, para a linha média. Esses ramos se anastomosam com a artéria ázigo (originária medial da artéria coronária do colo do útero) e se continuam para baixo, a fim de irrigarem a parede anterior da vagina e os dois terços inferiores da uretra. Finalmente, a artéria uterina se anastomosa com o ramo uretral da artéria do clitóris. A parede posterior da vagina é irrigada por ramos das artérias retais média e inferior, que se dirigem à linha média para se unirem à artéria ázigo da artéria coronária do colo do útero. A seguir, esses ramos se anastomosam, no períneo, com as artérias perineais transversas superficial e profunda. As veias seguem o percurso das artérias.

► Vasos linfáticos

Os vasos linfáticos são plexos mucosos numerosos, que se anastomosam com plexos musculares mais profundos. O grupo superior de vasos linfáticos junta-se aos do colo do útero, podendo acompanhar a artéria uterina e terminar nos linfonodos ilíacos externos, ou formar anastomoses com o plexo uterino. O grupo médio de vasos linfáticos, que drena a maior parte da vagina, parece acompanhar as artérias vaginais até os canais hipogástricos. Além disso, há linfonodos no septo retovaginal que são os principais responsáveis pela drenagem do reto e de parte da

parede posterior da vagina. O grupo inferior de vasos linfáticos forma frequentes anastomoses entre os lados direito e esquerdo e se dirige acima para se anastomosar com o grupo médio de vasos linfáticos, ou entra no pudendo feminino e drena aos linfonodos inguinais.

► Nervos

A inervação da vagina contém tanto fibras simpáticas, como parassimpáticas. Raramente são observadas terminações nervosas livres na mucosa; nenhum outro tipo de terminação nervosa é percebido.

RESUMO

Ainda que a anatomia básica e a estrutura do corpo humano não estejam mudando, a evolução de abordagens e tecnologias cirúrgicas está. Esse campo em constante mudança exige que o cirurgião ginecológico seja bem versado em anatomia pélvica feminina por meio de constante revisão e estudo dos respectivos conteúdos. Seu conhecimento e atualização sobre a pelve feminina permitirão que até o mais experiente cirurgião sênior se adapte a situações em que a anatomia está alterada em consequência de processos mórbidos, malformações congênitas ou outras complicações desconhecidas.

- Berek J. *Berek and Novak's Gynecology*. 14th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Gabbe S, Niebyl JR, Simpson JL, et al.: (eds). *Obstetrics. Normal and Problem Pregnancies*. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
- Kass J, Chiou-Tan FY, Harrell JS, Zhang H, Taber KH. Sectional neuroanatomy of the pelvic floor. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34:473-477. PMID: 19820518.
- Rahn D, Phelan JL, Roshenraven SM, et al.: Anterior abdominal wall nerve and vessel anatomy: clinical implications for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:234.e1-e5. PMID: 20022582.
- Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, et al. (eds). *Williams Gynecology*. New York, NY: McGraw-Hill; 2008.

2

Embriologia do sistema urogenital e anomalias congênitas do trato genital

Catherine M. DeUgarte, MD

No sistema urogenital, o conhecimento da embriologia é crucial para a compreensão das funções e interconexões entre os sistemas reprodutivo e urológico. Os sistemas genital e urinário do adulto são diferentes tanto na função como na anatomia, com exceção da uretra masculina, na qual estes sistemas estão interconectados. Durante o desenvolvimento esses dois sistemas estão fortemente associados, e a sua sobreposição inicial ocorre 4 a 12 semanas após a fecundação. A complexidade dos eventos do desenvolvimento nesses sistemas é evidente pela separação incompleta de ambos, encontrada em algumas anomalias congênitas. Para fins de esclarecimento, este capítulo descreve a embriologia de cada sistema separadamente, em vez de seguir uma rigorosa cronologia do desenvolvimento.

Em vista da complexidade e a duração da diferenciação e do desenvolvimento dos sistemas genital e urinário, não é surpreendente que a incidência de malformações que os envolvem seja uma das mais elevadas (10%) de todos os sistemas corporais. As etiologias das malformações congênitas são, às vezes, classificadas com base em fatores genéticos, ambientais ou genéticoambientais (a chamada herança multifatorial). Os fatores genéticos e hereditários conhecidos supostamente explicam cerca de 20% das anomalias detectadas ao nascimento aproximadamente 5% das alterações cromossômicas e em torno de 10% dos fatores ambientais. O significado dessas estatísticas deve ser considerado junto aos relatos de que (1) estima-se que de um terço à metade dos zigotos humanos são perdidos durante a primeira semana de gestação e (2) possivelmente 70% das anomalias humanas têm causa desconhecida. Ainda assim, as malformações congênitas continuam a ser uma questão preocupante, porque são detectadas aproximadamente 3% de crianças e 20% das mortes perinatais são supostamente devidas as anomalias congênitas.

O padrão inerente do desenvolvimento normal do sistema genital pode ser visto como orientado para a "feminilidade" somática, exceto quando o desenvolvimento é orientado por fatores de "masculinidade". A presença e a expressão de um cromossomo Y (e seus genes de determinação testicular) em um cariótipo normal 46,XY de células somáticas orientam a diferenciação em testículos, e o desenvolvimento normal dos testículos disponibiliza os hormônios para a seleção e a diferenciação dos

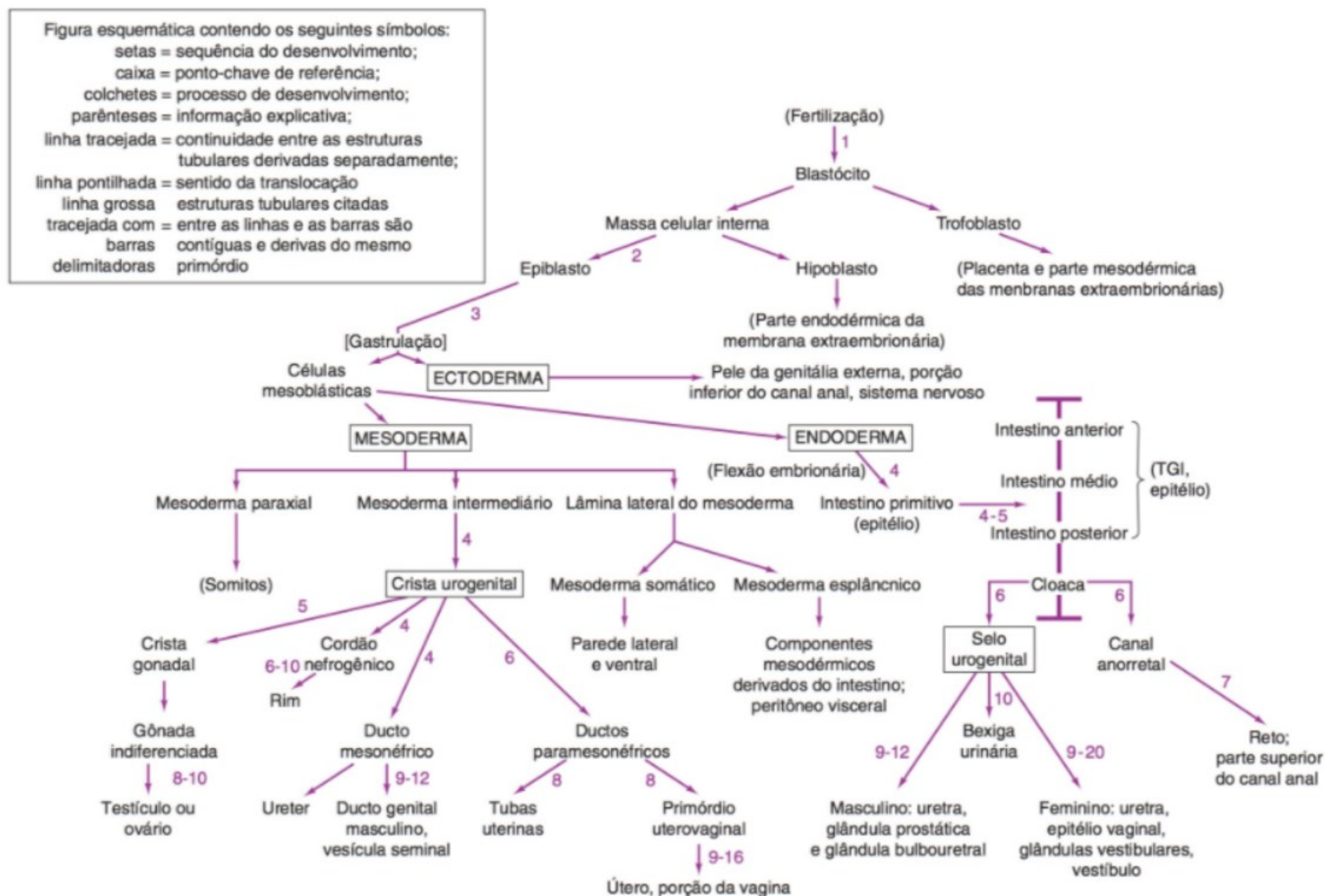
ductos genitais. Quando os hormônios masculinos estão presentes, o sistema mesonéfrico (wolffiano) permanece; quando os hormônios masculinos não estão presentes, os ductos paramesonéfricos (müllerianos) "femininos" permanecem. A feminização ou masculinização normal dos órgãos genitais externos (genitália externa) também é um resultado da respectiva ausência ou presença oportuna do andrógeno.

Uma criança geralmente é criada como menina ou menino de acordo com a aparência de sua genitália externa. No entanto, nem sempre o sexo genital é imediatamente perceptível, e a escolha do sexo de criação pode provocar ansiedade. Lamentavelmente, mesmo quando o sexo genital é aparente, a apresentação clínica posterior pode revelar distúrbios da diferenciação sexual que podem levar a problemas no ajustamento psicológico. Seja um distúrbio somático detectado ao nascer ou mais tarde, é necessária uma investigação retrospectiva completa do processo de desenvolvimento para diagnóstico e tratamento apropriados.

► Panorama das primeiras quatro semanas do desenvolvimento*

A transformação do disco embrionário bilaminar em um disco trilaminar composto de **ectoderma**, **mesoderma** e **endoderma** (as três camadas germinativas embrionárias) ocorre durante a terceira semana por um processo denominado **gastrulação** (Fig. 2-1). Durante esse processo, um espessamento especializado do epiblasto, a **linha primitiva**, alonga-se através da linha mediana do disco. Algumas células epiblasticas tornam-se **células mesoblásticas**, que migram periféricamente entre o epiblasto e o hipoblasto, formando a camada intermediária do **mesoderma embrionário**. Outras células mesoblásticas migram para a camada hipoblástica e formam o **endoderma embrionário**, que desloca as células hipoblásticas. O revesti-

* As idades embrionárias ou fetais fornecidas neste capítulo são relativas à época da fecundação e devem ser consideradas como estimativas, em vez de idades absolutas.



▲ **Figura 2-1** Panorama esquemático do desenvolvimento embrionário dos tecidos progenitores urinário e genital e das estruturas consideradas derivadas do ectoderma, mesoderma e endoderma embrionários. Os números indicam as semanas pós-fecundação em que ocorrem as mudanças indicadas no desenvolvimento. GI, gastrintestinal.

mento epiblastico remanescente transforma-se no **ectoderma embrionário**.

Ao fim da terceira semana, estão organizados três grupos de mesodermas em ambos os lados do tubo neural mediano. Do plano mediano ao lateral, esses grupos são o **mesoderma paraxial**, que forma grande parte do esqueleto axial; o **mesoderma intermediário**, que está localizado entre os mesodermas paraxial e da placa lateral e é a origem da **crista urogenital** e, por conseguinte, de grande parte dos sistemas genital e urinário (Fig. 2-2); e o **mesoderma da placa lateral**, que se divide e participa da formação da cavidade corporal.

A linha primitiva regride após a quarta semana. Raramente, a degeneração dessa linha é incompleta, e os prováveis remanescentes formam um teratoma na região sacrococcígea do feto (mais comum no sexo feminino do que no masculino).

As semanas 4 a 8 do desenvolvimento são denominadas **período embrionário** (o **período fetal** vai da semana 9 ao termo), porque nessa época começa a formação de todas as principais estruturas internas e externas, incluindo os dois primeiros precursores do sistema urogenital (crista urogenital e seio urogenital). Durante esse período, é mais provável que o embrião desenvolva anomalias morfológicas congênitas ou adquiridas, em resposta aos efeitos de vários agentes. Durante a quarta semana, a forma do embrião muda de disco trilaminar para cilindro em meia-lua. Essa mudança resulta do "dobramento", ou flexão, do disco embrionário na direção ventral através de seus planos transversal e longitudinal. Essa flexão ocorre quando as estruturas medianas (tubo neural e somitos) se desenvolvem e crescem em um ritmo mais rápido do que os tecidos mais laterais (ectoderma, duas camadas do mesoderma da placa lateral que encerram o celoma entre elas, e o endoderma). Desse modo, durante a flexão transversal, os tecidos laterais de cada lado do embrião enrolam-se ventromedialmente e se juntam aos respectivos tecidos do outro lado, criando o tubo ventral na linha média (o **intestino primitivo**, revestido pelo endoderma), uma cavidade celomática, ou celoma, revestida pelo mesoderma (a **cavidade abdominal inferior e pélvica primitiva**), e a parede corporal incompleta lateral e ventralmente. A simultânea flexão longitudinal ventral da região caudal do disco estabelece a extremidade distal em fundo de saco, ou **cloaca**, do intestino primitivo, assim como a fixação distal da cloaca ao saco vitelino por meio do alantoide do saco (Fig. 2-3).

Um ponto notável (ver As gônadas) é que as células germinativas primordiais da gônada de desenvolvimento tardio são encontradas, inicialmente, junto ao alantoide, e mais tarde migram para os primórdios gonadais. A subdivisão subsequente da cloaca, durante a sexta semana, resulta na formação do canal anorretal e do **seio urogenital**, o progenitor da bexiga urinária, uretra, vagina e outras estruturas genitais (Fig. 2-1 e Quadro 2-1; ver Subdivisão da cloaca e formação do seio urogenital).

O dobramento ou flexão do embrião também move o mesoderma intermediário — o precursor da **crista urogenital** — para seus locais característicos do desenvolvimento, como as protuberâncias longitudinais bilaterais na parede dorsal da nova cavidade corporal e laterais ao mesentério dorsal do novo tubo digestório. No fim da quarta semana de desenvolvimento,

as principais estruturas (crista urogenital e cloaca) e tecidos que dão origem ao sistema urogenital estão presentes.

Os Quadros 2-1 e 2-2 fornecem uma visão geral do desenvolvimento urogenital.

O SISTEMA URINÁRIO

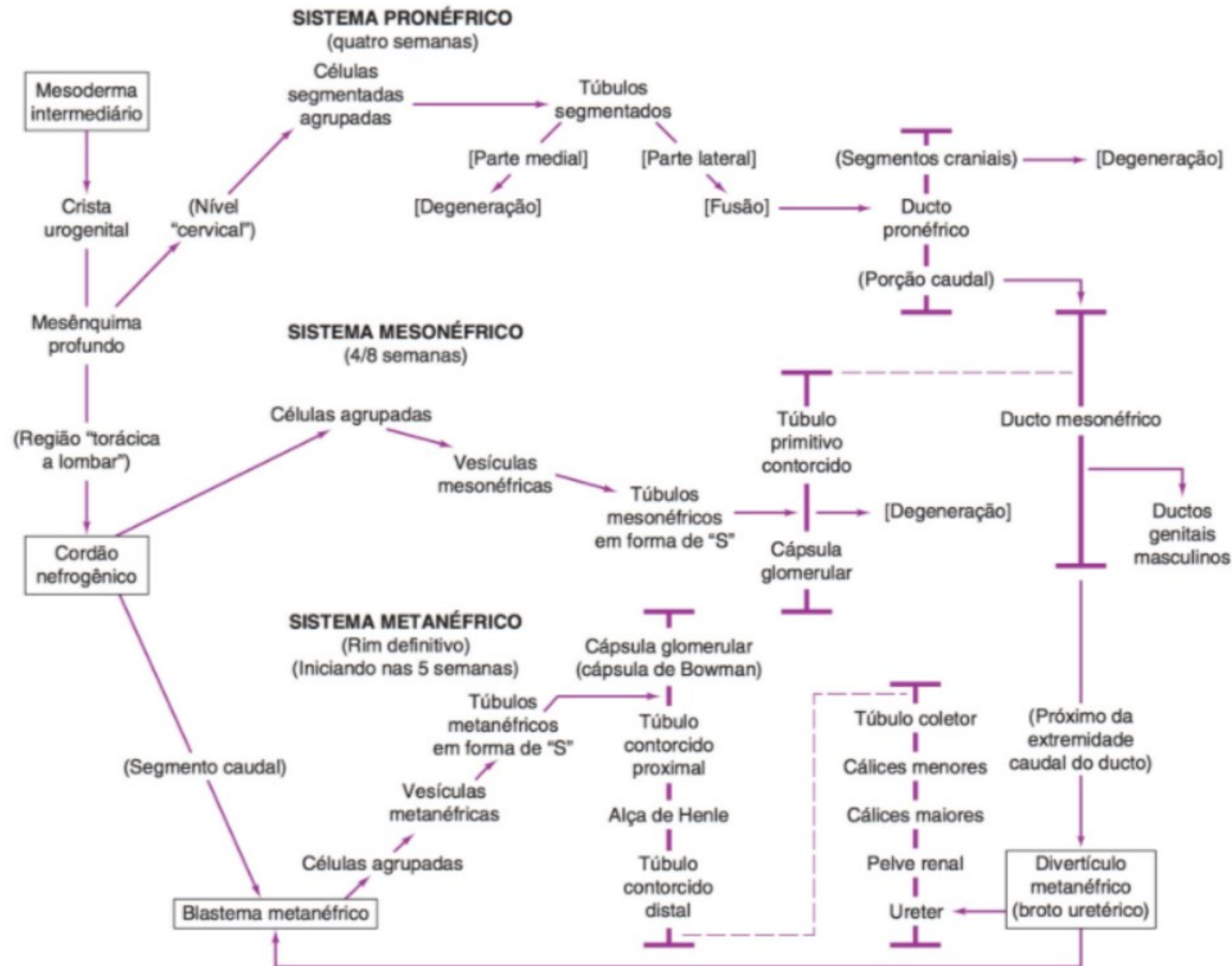
Durante o período embrionário, formam-se sucessivamente três "sistemas" excretores, com sobreposição temporal. Cada sistema tem um "órgão" excretor diferente, mas os três sistemas compartilham a continuidade anatômica ao longo do desenvolvimento de seus ductos excretores. Os três sistemas são derivados mesodérmicos da crista urogenital (Figs. 2-2 e 2-3), parte da qual se transforma em uma massa longitudinal, o **cordão nefrogênico**. O **pronefro**, ou órgão do primeiro sistema, tem existência rudimentar, não é funcional e regride durante a quarta semana. No entanto, os ductos pronefricos em desenvolvimento continuam a crescer e se transformam nos ductos mesonéfricos do rim subsequente, o **mesonefro**. O par de mesonefros existe durante 4 a 8 semanas como versão morfológica simplificada do terceiro, ou permanente, conjunto de rins, e pode ter função excretora transitória. Ainda que os mesonefros degenerem, alguns de seus túbulos, chamados **túbulos mesonéfricos epigenitais**, persistem e participam na formação da gônada e dos ductos eferentes masculinos (Fig. 2-4). O rim permanente, o **metanefro**, começa a se formar em resposta à influência indutiva de um divertículo dos ductos mesonéfricos durante a quinta semana, e se torna funcional em 10 a 13 semanas.

A diferenciação do segmento caudal dos ductos mesonéfricos resulta em (1) incorporação de parte dos ductos à parede do seio urogenital (trígono vesical inicial; ver texto seguinte), e (2) formação de um divertículo ductal, que desempenha um papel essencial na formação do rim definitivo. Se ocorrer diferenciação sexual masculina, a porção maior de cada ducto transforma-se em epidídimo, ducto deferente e ducto ejaculatório. Às vezes, somente os pequenos resquícios vestigiais dos ductos persistem no sexo feminino (**ducto de Gartner**; **ducto do epoóforo**).

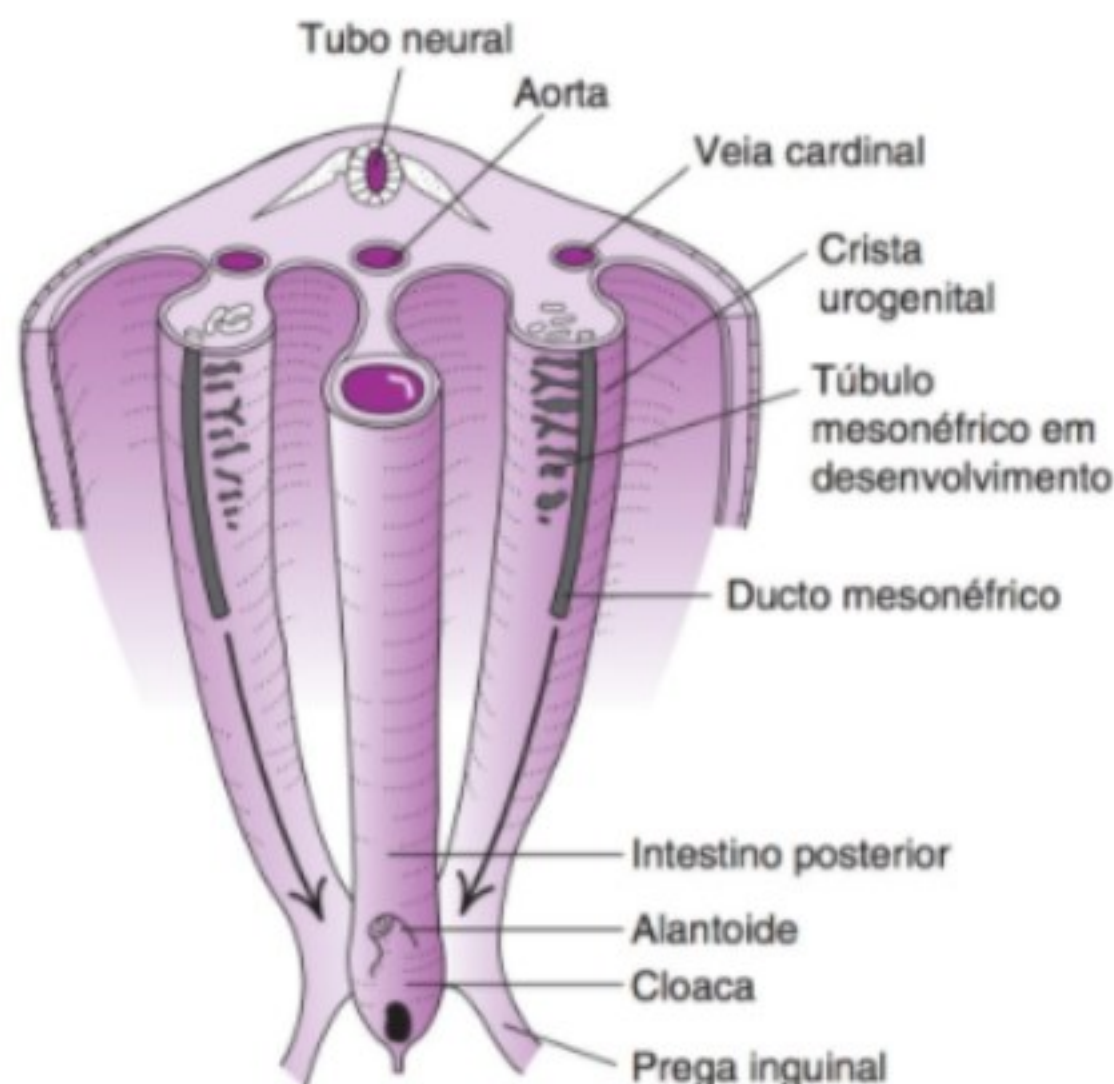
► Metanefro (rim definitivo)

A. Ductos coletores

Ao fim da quinta semana, forma-se um **broto** ou **botão ureteral**, ou divertículo metanéfrico, na parte caudal do ducto mesonéfrico próximo à cloaca. Esse broto dá origem aos túbulos coletores, cálices, pelve renal e ureter (Fig. 2-2). O pedúnculo do broto alongado se tornará o **ureter** quando o segmento ductal entre o pedúnculo e a cloaca for incorporado à parede da bexiga urinária (que é derivada da cloaca subdividida; ver texto que segue; Figs. 2-5 a 2-8). A extremidade expandida, ou **ampola**, do broto cresce em direção ao mesoderma metanéfrico adjacente (**blastema**) e se subdivide sucessivamente em 12 a 15 gerações de brotos, ou **túbulos coletores** definitivos. Da 10ª à 14ª semana, a expansão das primeiras gerações de ramificações tubulares produz sucessivamente a **pelve renal**, os **cálices maiores** e os **cálices menores**, enquanto as gerações medianas formam os túbulos



▲ **Figura 2-2** Panorama esquemático da formação do rim definitivo e de seus ductos coletores. O ducto pronéfrico, provavelmente, é a única estrutura que participa dos três sistemas urinários, já que sua porção caudal continua a crescer e é denominada ducto mesonéfrico quando o sistema mesonéfrico se desenvolve. (Os símbolos explicativos são fornecidos na Figura 2-1.)



▲ **Figura 2-3** Estágio inicial na formação dos rins mesonéfricos e de seus ductos coletores na crista urogenital. O tecido central da crista é o cordão nefrogênico, no qual os túbulos mesonéfricos estão se formando. Os ductos mesonéfricos crescem em direção à cloaca (ver setas), na qual se abrirão. Gestação de aproximadamente cinco semanas.

coletores medulares. As últimas gerações dos túbulos coletores crescem centrifugamente para a região cortical do rim, entre a 24ª e a 36ª semana.

B. Néfrons

A manutenção contínua da estreita relação do blastema meta-néfrico com a ampola é necessária para a formação normal das unidades excretoras definitivas (néfrons), que se inicia em torno da oitava semana. A formação de urina começa, aparentemente, nas semanas 10 a 13, quando se estima que 20% dos néfrons estejam morfológicamente maduros.

O último mês de gestação é marcado pelo crescimento intersticial, hipertrofia dos componentes existentes dos túbulos uriníferos e desaparecimento dos brotos primordiais dos túbulos coletores. As opiniões diferem quanto ao término da formação de néfrons; segundo alguns profissionais, essa formação cessa pré-natalmente, por volta da 28ª ou da 32ª semana, segundo outros, cessa pós-natalmente, durante os primeiros meses. Se o broto uretérico não se formar, sofre degeneração precoce, ou se mostrar crescimento deficiente no mesoderma nefrogênico, resulta em anomalias da nefrogênese, que podem não causar risco de vida (**agenesia renal unilateral**), ou podem ser graves e até fatais (**agenesia renal bilateral, rim policístico**).

C. Mudanças posicionais

A Figura 2-9 ilustra a realocização do rim em uma posição mais profunda na parede posterior do corpo, assim como a rotação

Quadro 2-1 Derivados adultos e resquícios vestigiais de estruturas urogenitais embrionárias

Estrutura embrionária	Sexo masculino	Sexo feminino
Gônada indiferenciada	<i>Testículo</i>	<i>Ovário</i>
Córtex	<i>Túbulos seminíferos</i>	<i>Folículos ovarianos</i>
Medula	<i>Tela do testículo</i>	<i>Medula do ovário</i> <i>Tela do ovário</i>
Gubernáculo	Gubernáculo do testículo	<i>Ligamento ovariano</i> <i>Ligamento redondo do útero</i>
Túbulos mesonéfricos	<i>Dúctulos eferentes do testículo</i> <i>Paradídimo</i>	<i>Epoóforo</i> <i>Paraóóforo</i>
Ducto mesonéfrico	<i>Apêndice do epidídimo</i> <i>Ducto do epidídimo</i> <i>Ducto deferente</i> <i>Ureter, pelve, cálices e túbulos coletores</i> <i>Ducto ejaculatório e glândula (ou vesícula) seminal</i>	<i>Apêndices vesiculosos do epoóforo</i> <i>Ducto do epoóforo</i> <i>Ducto longitudinal do epoóforo (ducto de Gartner)</i> <i>Ureter, pelve, cálices e túbulos coletores</i>
Ducto paramesonéfrico	<i>Apêndice do testículo</i>	<i>Apêndices vesiculosos do epoóforo (hidátide de Morgagni)</i> <i>Trompa uterina</i> <i>Útero</i> <i>Vagina (parede fibromuscular)</i>
Seio urogenital	<i>Bexiga urinária</i> <i>Uretra (exceto porção glandular)</i> <i>Utrículo prostático</i> <i>Próstata (glândula prostata)</i> <i>Glândulas bulbouretrais</i>	<i>Bexiga urinária</i> <i>Uretra</i> <i>Vagina</i> <i>Glândulas uretrais e parauretrais</i> <i>Glândulas vestibulares maiores</i>
Tubérculo mülleriano	<i>Colículo seminal</i>	<i>Himen</i>
Tubérculo genital	<i>Pênis</i> <i>Glândula do pênis</i> <i>Corpos cavernosos do pênis</i> <i>Corpo esponjoso do pênis</i>	<i>Clitóris</i> <i>Glândula do clitóris</i> <i>Corpos cavernosos do clitóris</i> <i>Bulbo do vestibulo</i>
Pregas urogenitais	<i>Região ventral do pênis</i>	<i>Lábios menores do pudendo</i>
Eminências labioescrotais	<i>Escroto</i>	<i>Lábios maiores do pudendo</i>

Os derivados funcionais estão em itálico.

Modificado e reproduzido, com permissão, de Moore, K.L., Persaud, T.V.N. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 5th ed. New York, NY: Saunders; 1993.

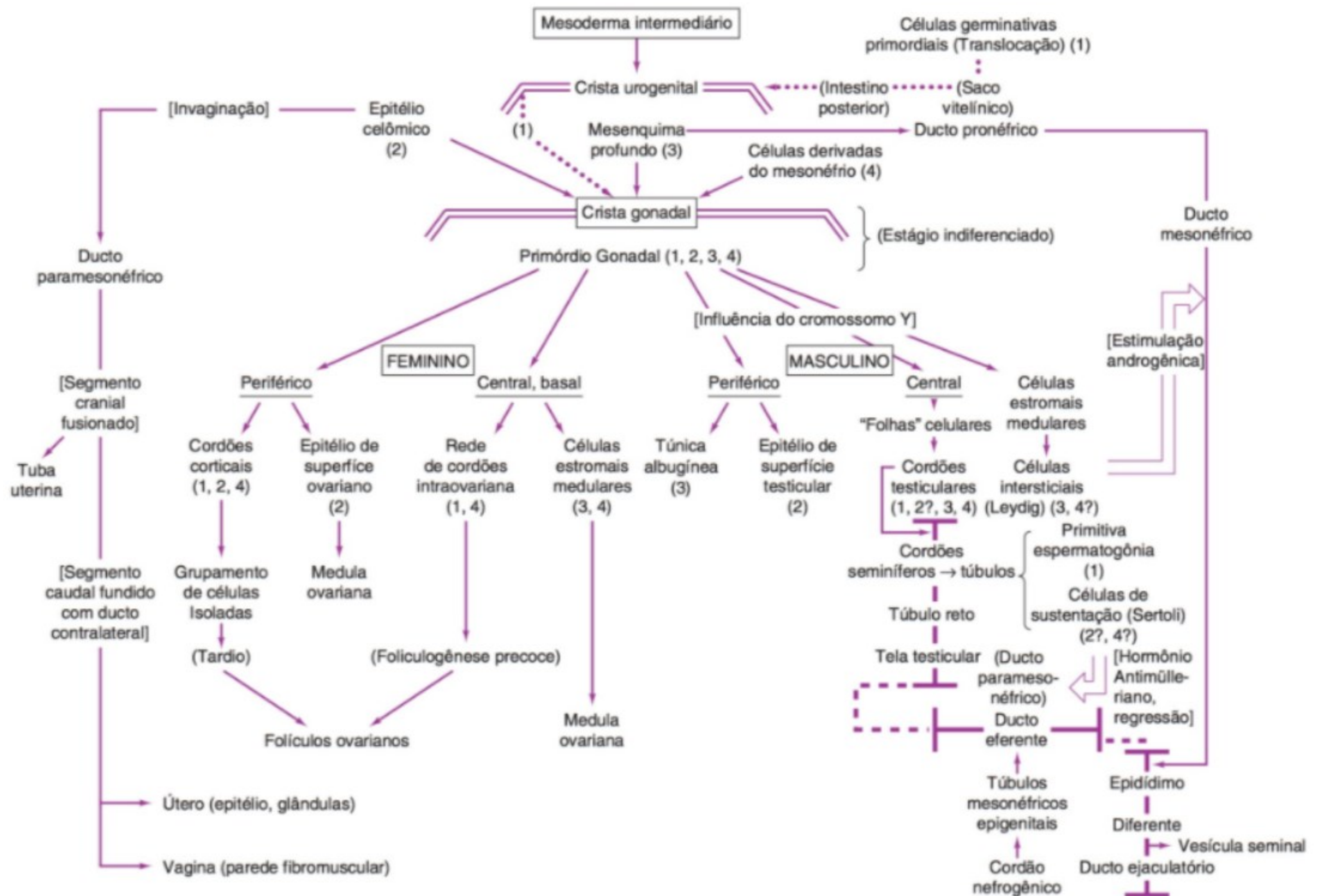
Quadro 2-2 Cronologia de desenvolvimento do sistema urogenital humano

Idade em semanas ¹	Tamanho (C-R) em mm	Sistema urogenital
2,5	1,5	Alantoide presente.
3,5	2,5	Todos os túbulos pronefricos estão formados. Ducto pronefrico cresce caudalmente como um tubo de fundo cego. Cloaca e membrana cloacal presentes.
4	5	Células germinativas primordiais próximas ao alantoide. Pronefros (ou prônefros) degenerados. Ducto pronefrico (mesonefrico) alcança a cloaca. Túbulos mesonefricos diferenciam-se rapidamente. Broto metanefrico projeta-se no primórdio secretor.
5	8	Mesonefro (ou mesonefro) alcança seu limite caudal. Primórdios ureterico e pélvico distintos.
6	12	Cloaca subdivide-se em seio urogenital e canal anorretal. Gônada assexuada e tubérculo genital proeminente. Ducto paramesonefrico aparece. Túbulos coletores metanefricos começam a se ramificar.
7	17	Mesonefro no pico de diferenciação. Seio urogenital separado do canal anorretal (cloaca subdividida). Membranas urogenital e anal se rompem.
8	23	Túbulos secretores metanefricos mais antigos se diferenciam. Testículo (oito semanas) e ovário (9 a 10 semanas) são identificáveis como tais. Ductos paramesonefricos, aproximando-se do seio urogenital, estão prontos para se unirem ao primórdio uterovaginal. Ligamentos genitais indicados.
10	40	Rim apto para excretar a urina. Bexiga expande-se como um saco. Ducto genital do sexo oposto degenera. Glândulas bulbouretral e vestibular aparecem. Bulbos vaginais em formação.
12	56	Rim na localização lombar. Gênese dos primeiros folículos ovarianos se inicia. Cornos uterinos absorvidos. Genitália externa alcança características distintivas. Mesonefros e tela do testículo completam os ductos masculinos.
16	112	Testículos no anel inguinal profundo. Útero e vagina reconhecíveis como tais. Mesonefros involuem.
20-38 (5-9 meses)	160-350	Seio urogenital feminino transforma-se em um vestibulo raso (cinco meses). Vagina recupera o lume (cinco meses). Glândulas uterinas começam a aparecer (cinco meses). Escroto sólido até que os sacos e os testículos desçam (7 a 8 meses). Túbulos renais cessam sua formação ao nascimento.

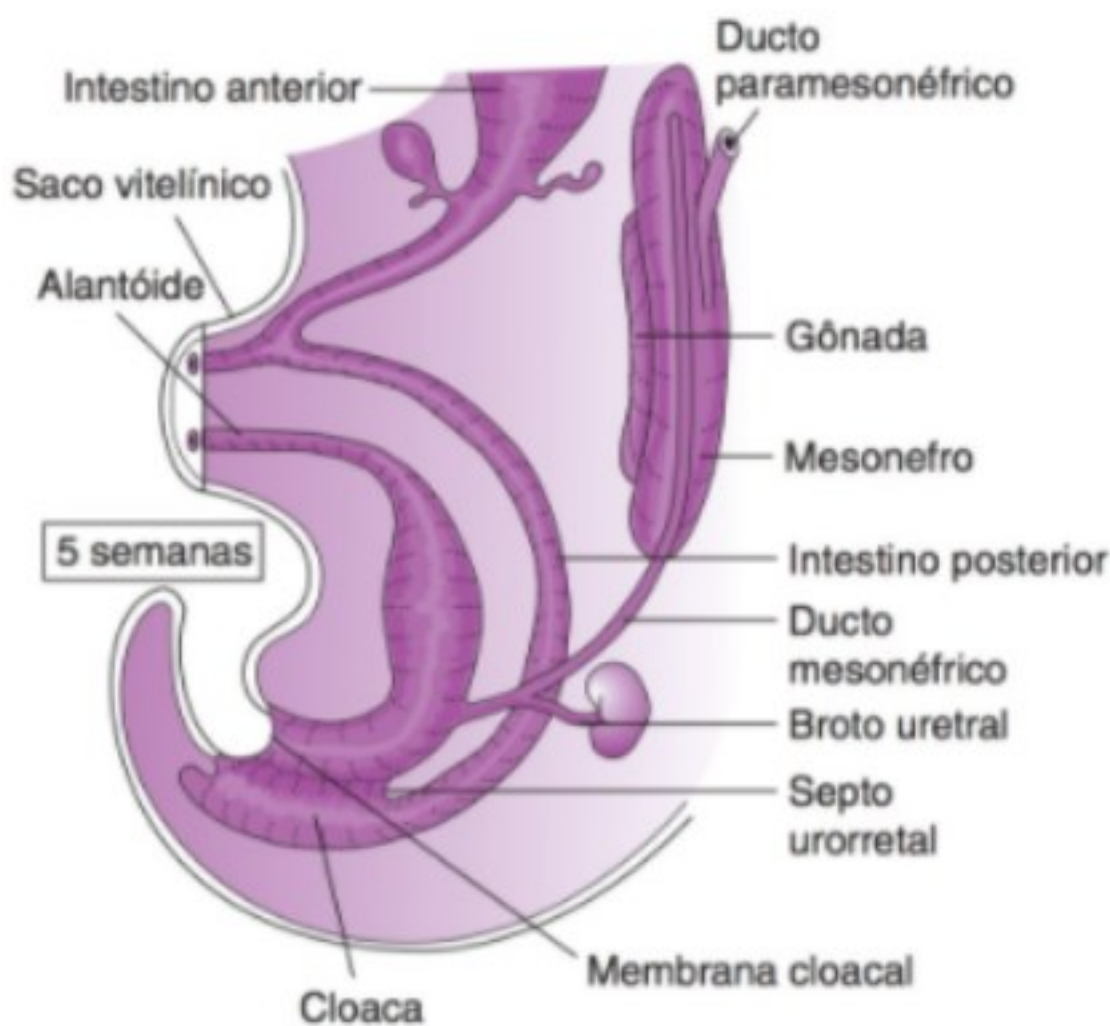
¹ Após a fecundação.

C-R, comprimento cabeça-nádegas.

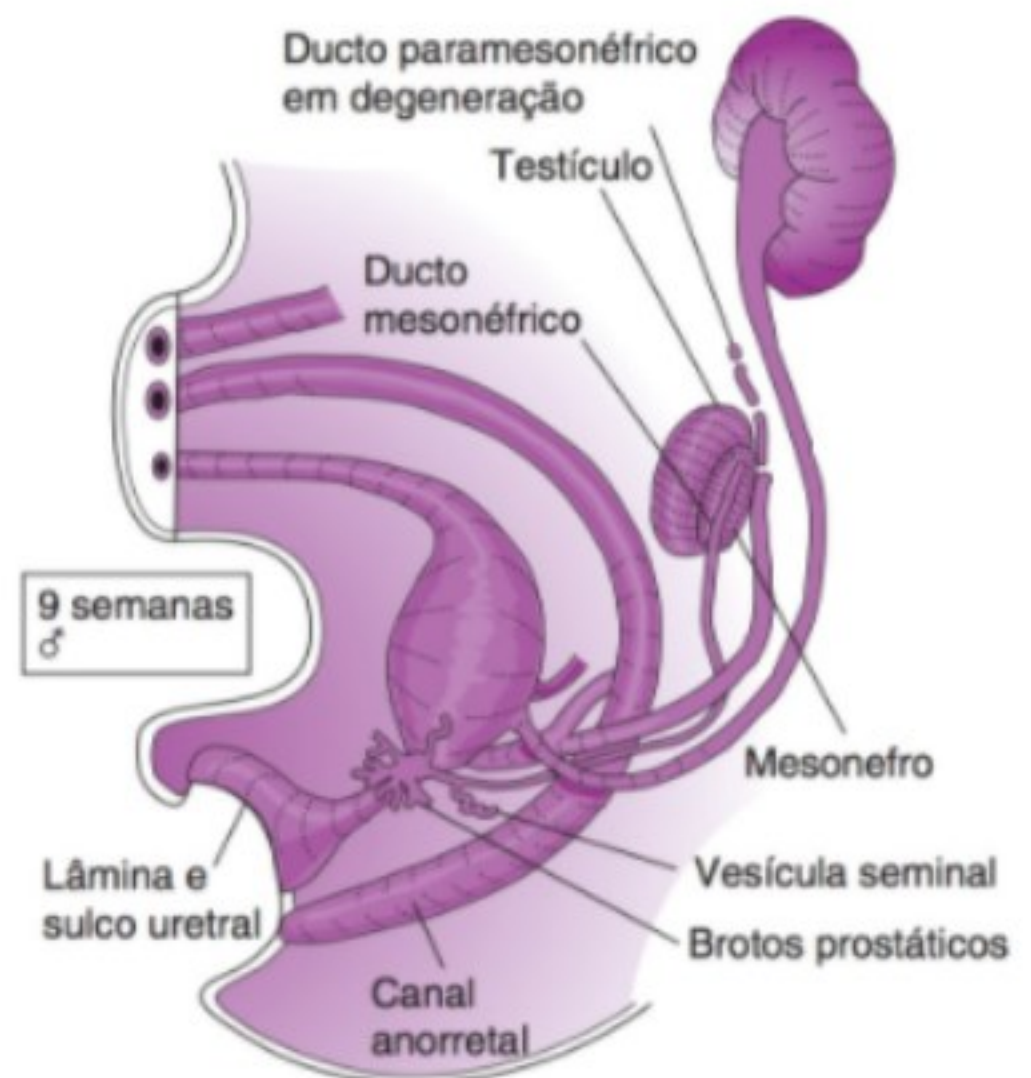
Modificado e reproduzido, com permissão, de Arey, L. B. *Developmental Anatomy*. 7th ed. New York, NY: Saunders; 1965.



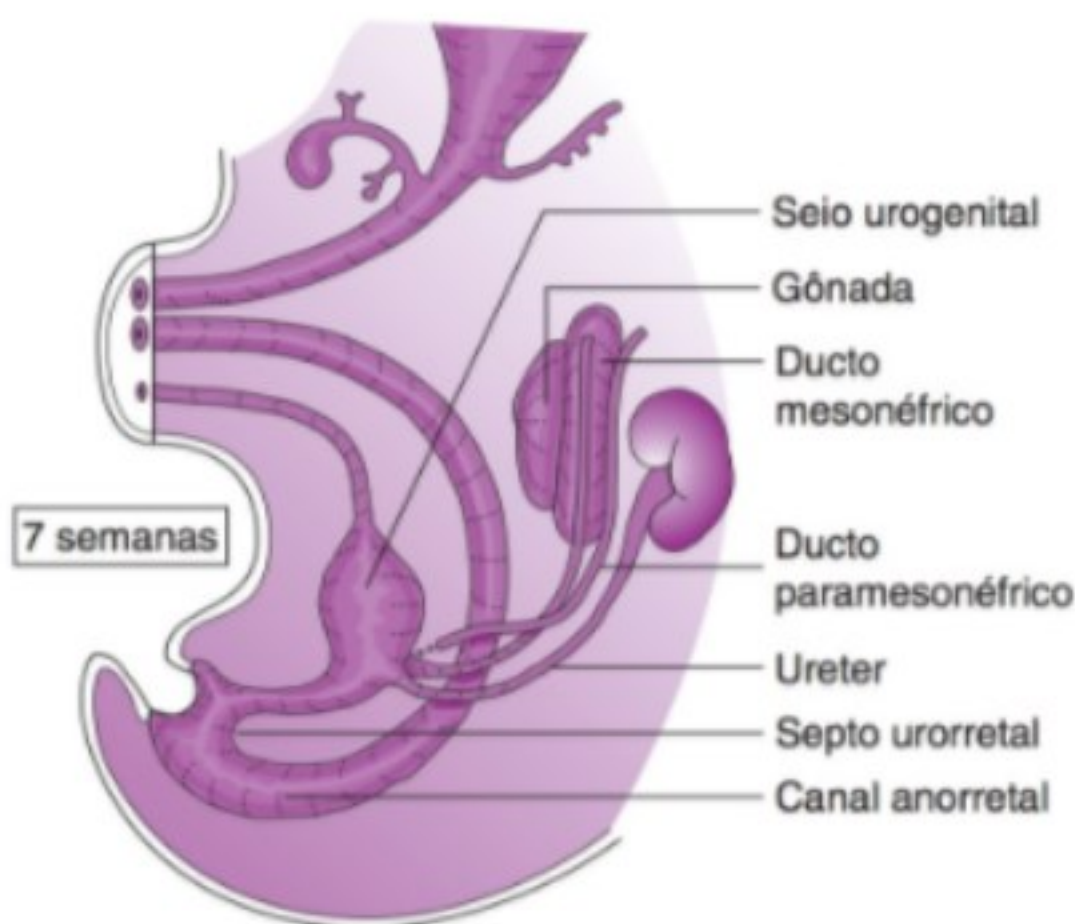
▲ **Figura 2-4** Desenho esquemático da formação das gônadas e dos ductos genitais.



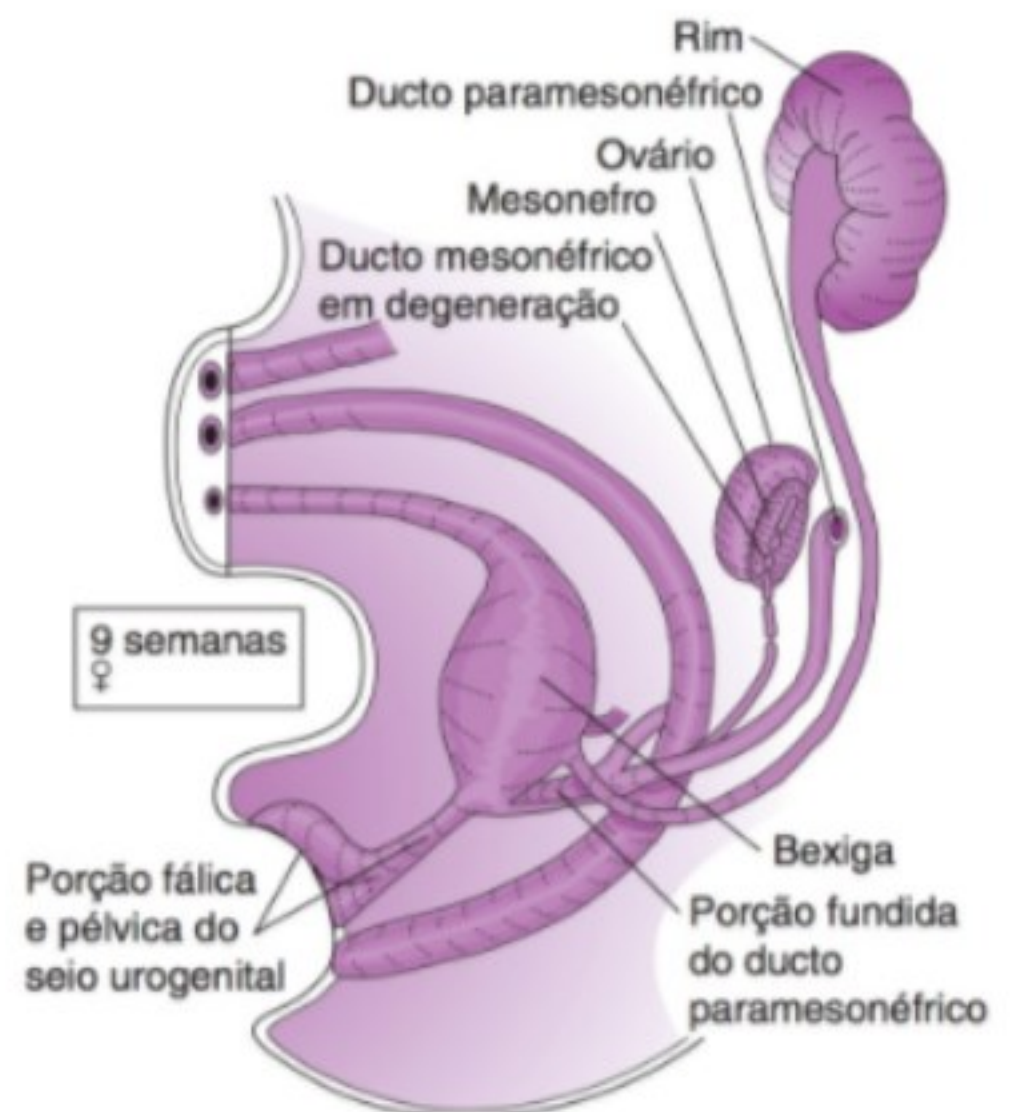
▲ **Figura 2-5** Vista lateral esquerda do sistema urogenital e da região cloacal, anterior à subdivisão da cloaca pelo septo urorretal (pregas de Tourneux e Rathke). É mostrada a posição do futuro ducto paramesonéfrico (início na sexta semana). A gônada encontra-se no estágio indiferenciado (sexualmente indiferenciado).



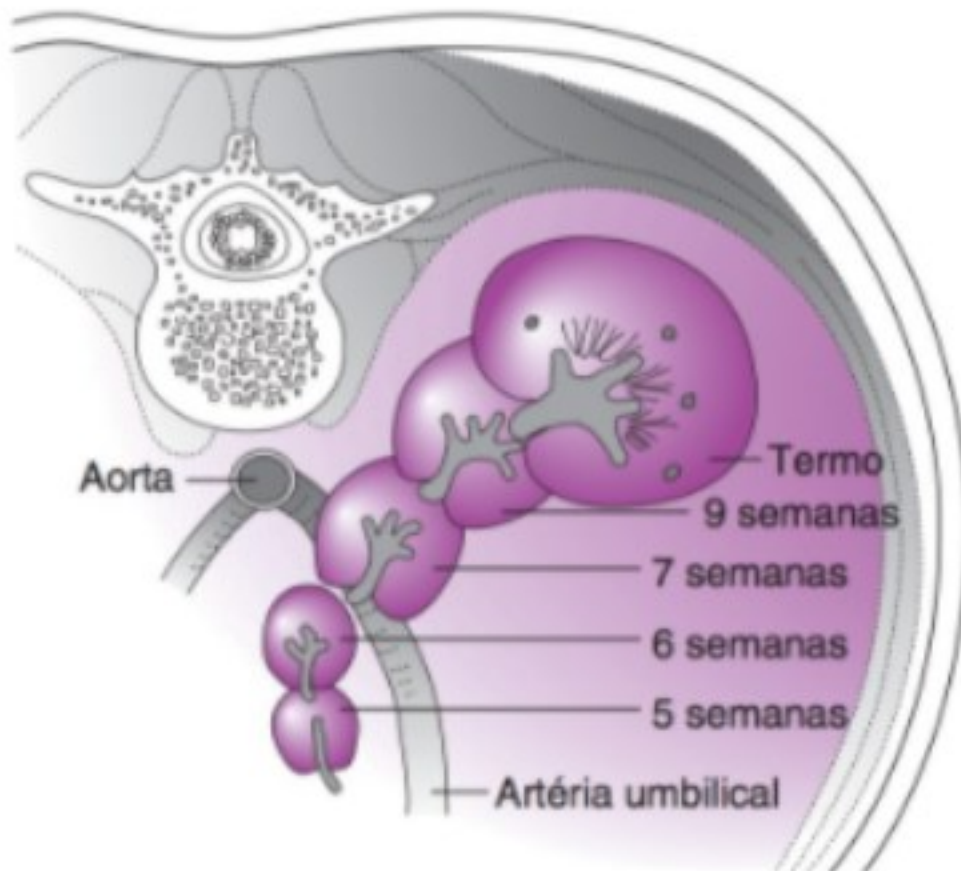
▲ **Figura 2-7** Vista lateral esquerda do sistema urogenital em um estágio inicial da diferenciação sexual masculina. A parte fállica do seio urogenital prolifera anteriormente, para formar a placa e a fenda uretrais. As vesículas seminais e os brotos prostáticos são mostrados em um estágio mais avançado (em torno de 12 semanas) para enfatizar.



▲ **Figura 2-6** Vista lateral esquerda do sistema urogenital. O septo urogenital subdivide, praticamente, a cloaca no seio urogenital e no canal anorretal. Os ductos paramesonéfricos não alcançam o seio urogenital até a nona semana. A gônada é sexualmente indiferenciada. Observe a incorporação do segmento caudal do ducto mesonéfrico ao seio urogenital (comparar com a Fig. 2-5).



▲ **Figura 2-8** Vista lateral esquerda do sistema urogenital em um estágio inicial da diferenciação sexual feminina. Os ductos paramesonéfricos (müllerianos) fusionaram-se caudalmente (para formar o primórdio uterovaginal) e entraram em contato com a parte pélvica do seio urogenital.



▲ **Figura 2-9** Mudanças posicionais do rim definitivo em cinco estágios diferentes, mas projetados em um plano transversal.

medial desse órgão em um ângulo de aproximadamente 90° graus sobre seu eixo longitudinal. A rotação e o posicionamento lateral são facilitados, provavelmente, pelo desenvolvimento das estruturas centrais (esqueleto axial e músculos). A “ascensão” do rim entre a quinta e a oitava semana pode ser atribuída principalmente ao crescimento longitudinal diferencial do restante da região lombossacral e à redução da curvatura brusca da região caudal do embrião. Pode ocorrer, também, alguma migração do rim. O alinhamento da curvatura também pode ser atribuível a mudanças relativas no crescimento, especialmente no desenvolvimento da parede abdominal infraumbilical. À medida que o rim se desloca para sua posição final (região lombar L1 a L3 em torno da 12ª semana), sua irrigação arterial muda para níveis aórticos sucessivamente mais altos. Podem resultar em rins ectópicos de uma “ascensão” anormal. Durante a sétima semana, os metanefros “ascendentes” aproximam-se reciprocamente, junto à bifurcação da aorta. Essa íntima aproximação dos dois rins em desenvolvimento pode levar à fusão dos polos inferiores desses órgãos, resultando na formação de um único **rim em ferradura**, cuja ascensão seria interrompida pelo tronco da artéria mesentérica interior. Raramente, resulta em um **rim pélvico** pela retenção do órgão embaixo da artéria umbilical, que restringe a saída da pelve.

O SISTEMA GENITAL

A diferenciação sexual do sistema genital ocorre em ordem basicamente sequencial: genética, gonadal, ductal e genital. O **sexo genético** é determinado na fecundação, pelo complemento dos cromossomos sexuais (i.e., XY especifica genotipicamente um homem, e XX uma mulher). No entanto, as indicações morfológicas iniciais do sexo do embrião em desenvolvimento só aparecem em torno da oitava ou nona semana após a concepção. Desse modo, há um suposto **estágio indiferenciado**, quando a identidade sexual morfológica não está clara ou quando a

diferenciação preferencial por um sexo não foi imposta sobre os primórdios assexuados. Isso é característico dos estágios iniciais do desenvolvimento das gônadas, ductos genitais e órgãos genitais externos (genitália externa). Quando a influência do sexo genético já foi expressa na gônada indiferenciada, é estabelecido o **sexo gonadal**. O gene **SRY** (**região determinante do sexo do cromossomo Y**), localizado no braço curto do cromossomo Y dos homens geneticamente normais, é considerado o melhor candidato para gene codificador do **fator de determinação testicular (TDF)**. O TDF inicia uma cadeia de eventos que resulta na diferenciação da gônada em testículo, com sua produção subsequente de hormônio antimülleriano e de testosterona, que influem no desenvolvimento da “masculinidade” somática (ver Testículo). As mulheres geneticamente normais não têm o gene **SRY**, e a região medular inicialmente indiferenciada de sua gônada presumível não produz o TDF (ver Ovário).

O testículo e o ovário derivam do mesmo tecido primordial, mas sua diferenciação histologicamente visível em testículo ocorre mais cedo do que em ovário. O “ovário” é reconhecido primeiramente pela ausência da histogênese testicular (p. ex., túnica albugínea espessa) ou pela presença de células germinativas entrando em prófase meiótica entre a oitava e a 11ª semana. Em cada embrião, em períodos que se superpõem, existem diferentes primórdios para os ductos genitais masculinos e femininos, mas o estabelecimento do **sexo ductal** masculino ou feminino depende da presença ou da ausência, respectivamente, de produtos testiculares e da sensibilidade dos tecidos a esses produtos. Os dois produtos testiculares primários são os esteroides androgênicos (**testosterona** e o **hormônio antimülleriano** não esteroide) (ver Testículo). A estimulação pela testosterona influencia a persistência e a diferenciação dos ductos mesonéfricos “masculinos” (**ductos wolffianos**), ao passo que o hormônio antimülleriano influencia a regressão dos ductos paramesonéfricos “femininos” (**ductos müllerianos**). A ausência desses hormônios em condições não anômalas especifica a persistência dos ductos müllerianos e a regressão dos ductos wolffianos (i.e., início do desenvolvimento do útero e das tubas uterinas). O **sexo genital** (órgãos genitais externos ou genitália externa) desenvolve-se subsequentemente de acordo com a ausência ou a presença de andrógeno. Assim, *o padrão de diferenciação inerente do sistema genital pode ser percebido como um padrão direcionado à “feminilidade” somática, a menos que o sistema seja dominado por certos fatores para “masculinidade”* (p. ex., expressão gênica do cromossomo Y, esteroides androgênicos e hormônio antimülleriano).

AS GÔNADAS

► Estágio indiferenciado (assexuado)

A gonadogênese sobrepõe-se temporalmente à metanefrogênese e interage com os tecidos do sistema mesonéfrico. A formação da gônada está resumida esquematicamente na Figura 2-4. Por volta da quinta semana, a porção mediana de cada crista urogenital se torna espessa, por condensação celular, formando a **crista gonadal**. Durante as duas semanas seguintes, essa crista é uma massa celular indiferenciada, sem morfologia testicular,

nem ovariana. Como é mostrado na Figura 2-4, essa massa celular consiste em (1) **células germinativas primordiais** (ou **primitivas**), que se deslocam para a crista, e uma mistura de **células somáticas** derivadas por (2) **proliferação** das células epiteliais celômicas, (3) condensação do **mesênquima subjacente** de parte da crista urogenital, e (4) incorporação de **células derivadas do mesonefro**.

No homem, o término do estágio gonadal indiferenciado ocorre próximo à metade da sétima semana, quando uma lâmina basal delinea o epitélio celômico e a túnica albugínea em desenvolvimento separa esse epitélio celômico dos cordões testiculares em desenvolvimento. Na mulher, o estágio indiferenciado termina por volta da nona semana, quando a primeira oogônia entra em prófase meiótica.

As **células germinativas primordiais**, progenitoras presumíveis dos gametas, tornam-se evidentes do fim da terceira ao início da quarta semana, na parede dorsocaudal do saco vitelino e no mesênquima que circunda o alantoide. O **alantoide** é um divertículo caudal do saco vitelino, que se estende distalmente pelo pedículo umbilical primitivo e, após a flexão do embrião, é adjacente proximal ao intestino posterior cloacal. As células germinativas primordiais migram da região do alantoide (aproximadamente na metade da quarta semana) para a crista urogenital (entre a metade da quinta semana e o fim da sexta semana). Não se sabe se as células germinativas primordiais têm de estar presentes na crista gonadal para que ocorra a diferenciação completa da gônada. Os estágios iniciais do desenvolvimento somático parecem ocorrer independentemente das células germinativas. Sabe-se que, mais tarde, a atividade endócrina nos testículos ocorre na ausência de células germinativas, mas não nos ovários. Aparentemente, as células germinativas exercem alguma influência sobre a diferenciação gonadal em certos estágios do desenvolvimento.

► Testículo

Durante a diferenciação inicial do testículo, há condensações de células germinativas e células somáticas, que têm sido descritas como grupos de placas, ou lamelas. A princípio, esses grupos estão distribuídos por toda a gônada, mas depois se tornam mais organizados como **cordões testiculares** primitivos. Esses cordões começam a se formar centralmente, em um arranjo aproximadamente perpendicular ao eixo longo da gônada. Em resposta ao TDF, os cordões diferenciam-se nas células de Sertoli. O primeiro traço característico da diferenciação sexual gonadal masculina evidencia-se por volta da oitava semana, quando a **túnica albugínea** começa a se formar no tecido mesenquimático subjacente ao epitélio celômico. Ao final, essa camada tecidual espessa causa a separação dos cordões testiculares em desenvolvimento do epitélio superficial e sua localização mais profunda na região central da gônada. O epitélio superficial volta a formar uma lâmina basal e posteriormente se reduz a um revestimento mesotelial da gônada. Os cordões testiculares se espiralizam periféricamente e se espessam à medida que sua organização celular se torna mais distinta. Finalmente, desenvolve-se uma lâmina basal nos cordões testiculares, embora não se saiba se as células somáticas, as células germinativas ou ambas sejam as contribuintes primárias para essa lâmina.

Em toda a diferenciação gonadal, os cordões testiculares em desenvolvimento parecem manter uma estreita relação com a região basal da massa celular derivada do mesonefro. Uma tela de cordões interconectados, a **tela de cordões**, desenvolve-se nessa massa celular e originado à **tela testicular**. Essa tela testicular conecta-se centralmente com os túbulos mesonéfricos epigenitais adjacentes, os quais se tornam os **dúctulos eferentes** que ligam a tela testicular ao epidídimo, um derivado do ducto mesonéfrico. Com o aumento gradual do testículo e a regressão do mesonefro, forma-se uma fenda entre os dois órgãos, criando lentamente o mesentério do testículo, o **mesórquio**.

Os cordões testiculares em diferenciação são compostos de células germinativas primordiais (espermatogônias primitivas) e células somáticas de “sustentação” (**células de sustentação**, ou **células de Sertoli**). Tem-se observado alguma atividade meiótica precoce no testículo fetal. A meiose, nas células germinativas, em geral só começa na puberdade; a causa desse atraso é desconhecida. Além de servirem como “células de sustentação” para as espermatogônias primitivas, as células de Sertoli produzem a glicoproteína **hormônio antimülleriano** (também chamado **substância inibidora mülleriana**). O hormônio antimülleriano causa a regressão dos ductos paramesonéfricos (müllerianos), aparentemente durante um período muito discreto da sensibilidade ductal em fetos masculinos. Na puberdade, os cordões seminíferos maduros transformam-se nos túbulos seminíferos, e as células de Sertoli e as espermatogônias amadurecem.

Pouco depois da formação dos cordões testiculares, as **células intersticiais (de Leydig)** produtoras de esteroides do compartimento extracordal do testículo se diferenciam das células mesenquimais do estroma, provavelmente devido ao hormônio antimülleriano. As células derivadas do mesonefro também podem ser uma fonte primordial de células de Leydig. A atividade esteroidogênica dessas células começa em torno da 10ª semana. Durante o período de diferenciação da genitália externa (11ª e 12ª semanas), são produzidos altos níveis de testosterona, que são mantidos ao longo da 16ª à 18ª semana. A seguir, os níveis de esteroides se elevam ou reduzem um pouco, de acordo com as alterações na concentração de células de Leydig. Tanto a quantidade de células como os níveis de testosterona diminuem por volta do quinto mês.

► Ovário

A. Desenvolvimento

Na ausência normal do cromossomo Y ou da região determinante do sexo do cromossomo Y (gene *SRY*; ver O Sistema Genital), os cordões sexuais somáticos da gônada indiferenciada não produzem TDF. Na ausência de TDF, não ocorre a diferenciação da gônada em testículo, nem sua produção subsequente de hormônio antimülleriano e testosterona (ver Testículo). A gônada indiferenciada transforma-se em um ovário. Aparentemente, a diferenciação ovariana completa necessita de dois cromossomos X (as mulheres XO apresentam disgenesia ovariana, na qual os ovários têm células germinativas degeneradas precocemente e não têm folículos, estando presentes como gônadas “em fita”). O primeiro reconhecimento de um ovário em desenvolvimento durante a nona e a 10ª semana baseia-se na ausência temporal

de traços testiculares associados (principalmente, a túnica albugínea) e na presença de atividade meiótica precoce nas células germinativas.

A diferenciação inicial em ovário envolve células derivadas do mesonefro que “invadem” as regiões basal (adjacente ao mesonefro) e central da gônada (as regiões basal e central representam a região “medular” primitiva da gônada). Ao mesmo tempo, grupamentos de células germinativas são deslocados um pouco periféricamente para a região “cortical” da gônada. Algumas células mesonéfricas centrais originam o sistema de tela que forma, subsequentemente, uma estrutura de cordões (**tela de cordões intraovariana**) que se estende para a região cortical primitiva. À medida que esses cordões se expandem periféricamente entre os grupamentos germinativos, a proliferação de diversas células epiteliais estende-se centralmente, e aparentemente ocorre alguma mistura dessas células somáticas em torno dos grupamentos de células germinativas. Essas estruturas iniciais, semelhantes a cordões, são distribuídas de maneira mais irregular do que os primeiros cordões no testículo, não sendo percebidos distintamente. Os cordões abrem-se nos grupamentos de células germinativas, mas nenhuma célula se encontra confinada neles. As primeiras oogônias que iniciam a meiose estão localizadas na parte mais interna do córtex do ovário, sendo as primeiras células germinativas a entrar em contato com a tela de cordões intraovariana.

A **foliculogênese** começa na parte mais interna do córtex do ovário, quando as células somáticas centrais do cordão entram em contato e circundam as células germinativas, enquanto se forma uma lâmina basal intacta. Essas células somáticas são morfológicamente semelhantes às células mesonéfricas que formam a tela de cordões intraovariana associada aos oócitos e aparentemente se diferenciam nas prováveis células granulares do folículo primordial. A foliculogênese prossegue periféricamente. Entre a 12ª e a 20ª semana de gestação, a atividade proliferativa leva o epitélio superficial a se transformar em uma multicamada espessa e irregular de células. Na ausência de uma lâmina basal, as células e os cordões de células epiteliais aparentes se misturam com os tecidos subjacentes. Esses últimos cordões corticais com frequência mantêm sua conexão com o epitélio superficial, com o qual se assemelham. As células epiteliais desses cordões provavelmente se diferenciam em células granulares e contribuem para a formação de folículos, embora isso ocorra depois que esse processo já está em andamento na região central da gônada. Não há formação de folículos na ausência de oócitos ou com a perda precoce de células germinativas, e os oócitos não envolvidos por células foliculares degeneram.

As células mesenquimais do estroma, o tecido conectivo e as células somáticas dos cordões que não participam da foliculogênese formam a **medula do ovário** no ovário fetal tardio. Os **folículos primordiais** individuais, contendo oócitos em diploteno, preenchem o córtex interno e externo desse ovário. A tela ovariana pode persistir, com alguns vestígios dos túbulos mesonéfricos, como o epoóforo vestigial adjacente ao ovário adulto. Finalmente, de modo semelhante ao mesórquio testicular, o **mesovário** forma uma espécie de mesentério gonadal entre o ovário e a antiga crista urogenital. No período pós-natal, a superfície epitelial do ovário consiste em uma camada única de células, contínua ao mesotélio peritoneal no hilo do ovário. A túnica

albugínea, um tecido conectivo fibroso e delgado, forma-se sob o epitélio superficial e o separa dos folículos corticais.

B. Anomalias dos ovários

As anomalias dos ovários abrangem uma ampla faixa de erros do desenvolvimento, desde a ausência completa de ovários a ovários supranumerários. Em geral, as inúmeras variações dos distúrbios gonadais são subcategorizadas nas classificações dos distúrbios da determinação do sexo. Lamentavelmente, existe um pequeno consenso para uma classificação mais específica, ainda que a maioria inclua considerações patogênicas. Nas referências deste capítulo, são oferecidos resumos abrangentes das diferentes classificações.

A ausência congênita do ovário (nenhum vestígio gonadal encontrado) é muito rara. Há dois tipos considerados: agenesia e agonadismo. Por definição, a **agenesia** significa que a gônada primordial não se formou na crista urogenital, enquanto o **agonadismo** indica a ausência de gônadas que podem ter se formado inicialmente e depois se degeneraram. Na prática, é difícil distinguir um tipo do outro. Por exemplo, um paciente com ductos genitais e genitália externa femininos, e cariótipo 46,XY, poderia representar agenesia gonadal ou agonadismo. Nessa última condição, a gônada poderia ter-se formado, mas sofrido degeneração precoce e reabsorção antes de ocorrer qualquer expressão virilizante. *Sempre que houver suspeita de ausência congênita dos ovários, deve-se realizar o exame cuidadoso do cariótipo, da genitália externa e dos ductos genitais.*

As descrições do agonadismo indicam, em geral, que a genitália externa é anormal (com graus variáveis de fusão das eminências labioescrotales) e que estão presentes derivados ductais muito rudimentares ou que não há ductos genitais. A causa do agonadismo é desconhecida, embora várias explicações tenham sido sugeridas, tais como (1) falha na formação da gônada primordial, com formação anormal dos primórdios ductais, e (2) diferenciação parcial e subsequentes regressão e absorção dos testículos (explicando a supressão dos ductos paramesonéfricos ou müllerianos, mas a falta de estimulação dos ductos mesonéfricos ou wolffianos). As explicações que incluem efeitos teratogênicos ou defeitos genéticos são as candidatas mais prováveis, em vista da incidência associada de anomalias somáticas não sexuais com esse transtorno. A **gônada em fita** é um produto da formação da gônada primordial e subsequente falha na diferenciação, que pode ocorrer em vários estágios. Em geral, a gônada aparece como um cordão fibroso de elementos mistos (sem células germinativas), localizado paralelamente à tuba uterina. As gônadas em fita são características da **disgenesia gonadal** e do cariótipo 45,X0 (**síndrome de Turner**; são realizadas distinções entre a síndrome de Turner e os **estigmas de Turner**, quando se consideram as diversas anomalias somáticas associadas à disgenesia gonadal). No entanto, as gônadas em fita podem ser causadas por mutação gênica ou doença hereditária, não pelo cariótipo anormal.

Raramente, o tecido ovariano ectópico pode ser encontrado como **tecido ovariano acessório** ou como **ovários supranumerários**. O primeiro pode ser um produto de desagregação do ovário embrionário, e os últimos podem surgir da crista urogenital como primórdios independentes.

SUBDIVISÃO DA CLOACA E FORMAÇÃO DO SEIO UROGENITAL

O seio urogenital delineado endodermicamente é derivado por divisão da cloaca endodérmica. É o precursor da bexiga urinária em ambos os sexos e das estruturas urinárias e genitais específicas para cada sexo (Fig. 2-1). A cloaca é uma expansão em fundo de saco ou bolsa da extremidade caudal do intestino posterior, sendo formada pelo processo de "dobramento" ou flexão da região caudal do disco embrionário, entre a quarta e a quinta semana de gestação (ver Panorama das quatro semanas iniciais do desenvolvimento; Figs. 2-1 e 2-3). Durante o processo de "dobramento caudal", o alantoide posicionado posteriormente, ou divertículo alantoideo do saco vitelino, torna-se uma extensão anterior da cloaca (Figs. 2-3 e 2-5). Logo após sua formação, a cloaca recebe, em posição posterolateral, as extremidades caudais dos pares de ductos mesonéfricos, transformando-se, consequentemente, em uma cisterna conjunta para o alantoide, o intestino posterior e os ductos. A **membrana cloacal**, composta de ectoderma e endoderma, é o limite caudal do intestino primitivo, e separa, provisoriamente, a cavidade cloacal dos limites extraembrionários da cavidade amniótica (Fig. 2-5).

Entre a quinta e a sétima semana, três suportes cuneiformes de mesoderma esplâncnico (ou visceral), denominados conjuntamente de **septo uroretal**, proliferam no plano coronal, na região caudal do embrião, para subdividir definitivamente a cloaca (Figs. 2-5 a 2-8). A cunha superior, chamada **prega de Tourneux**, encontra-se no ângulo entre o alantoide e o intestino posterior primitivo, proliferando caudalmente para a extremidade superior da cloaca (Fig. 2-5). As outras duas cunhas mesodérmicas, denominadas **pregas de Rathke**, proliferam nas paredes direita e esquerda da cloaca. Iniciando nas adjacências da membrana cloacal, essas pregas de localização lateral crescem uma na direção da outra e ambas em direção à prega de Tourneux. Com a fusão das três pregas, formando o septo uroretal, a antiga cavidade única fica subdividida no **seio urogenital** primitivo (ventralmente) e no **canal anorretal** do intestino posterior (dorsalmente; Figs. 2-6 a 2-8). A seguir, os ductos mesonéfricos e o alantoide abrem-se no seio urogenital. O primórdio uterovaginal dos ductos paramesonéfricos fusionados fará contato com a parede sinusal, entre os ductos mesonéfricos, já na nona semana do desenvolvimento. No entanto, pode-se notar que o ponto juncional de fusão da membrana cloacal e do septo uroretal forma o **períneo primitivo** (cuja diferenciação posterior criará o chamado corpo do períneo tecidual) e subdivide a membrana cloacal na **membrana urogenital** (anteriormente) e na **membrana anal** (posteriormente; Figs. 2-5, 2-8 e 2-10; ver também Fig. 2-20).

OS DUCTOS GENITAIS

Estágio indiferenciado (assexuado)

Inicialmente, estão presentes dois pares de ductos genitais em ambos os sexos: (1) os **ductos mesonéfricos (wolffianos)**, que dão origem aos ductos masculinos e a um derivado, as vesículas seminais; e (2) os **ductos paramesonéfricos (müllerianos)**, que

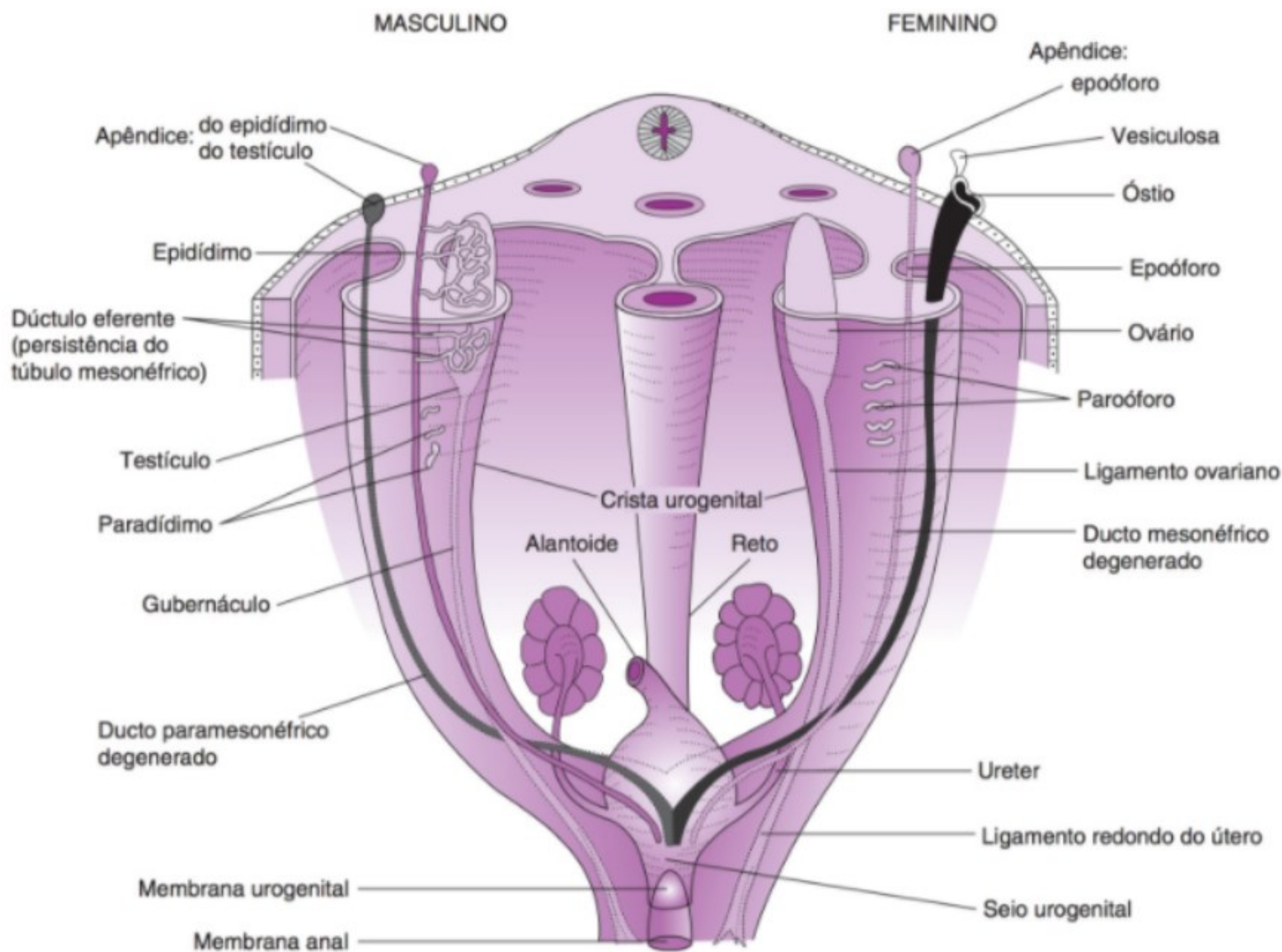
formam as tubas uterinas (os oviductos), o útero e parte da vagina. Quando as estruturas adultas são descritas como derivadas dos ductos embrionários, isso se refere ao revestimento epitelial das estruturas. Os tecidos muscular e conectivo das estruturas em diferenciação originam-se do mesoderma esplâncnico e do mesênquima adjacente aos ductos. Originalmente, os ductos mesonéfricos são os ductos excretórios dos "rins" mesonéfricos (ver texto anterior) e se desenvolvem cedo no período embrionário, cerca de duas semanas antes do desenvolvimento dos ductos paramesonéfricos (da sexta a 10ª semana). Os dois pares de ductos genitais compartilham uma estreita relação anatômica em seu curso bilateral ao longo da crista urogenital. Em seu limite caudal, ambos os pares entram em contato com a parte da cloaca que posteriormente é separada e passa a ser o seio urogenital (Figs. 2-5, 2-6 e 2-10). *A determinação do sexo ductal do embrião (i.e., qual par de ductos continuará a diferenciação, em vez de sofrer regressão) é estabelecida inicialmente pelo sexo gonadal e mais tarde pela contínua influência de hormônios.*

A formação de cada ducto paramesonéfrico começa cedo, na sexta semana, como uma invaginação do epitélio celomático na parede lateral da extremidade cranial da crista urogenital e adjacente a cada ducto mesonéfrico. As margens livres do epitélio invaginado se unem para formar o ducto, exceto no local de origem, que persiste como uma abertura afunilada, o futuro **óstio do oviducto**. A princípio, cada ducto paramesonéfrico cresce no sentido caudal ao longo do mesênquima da crista urogenital e lateralmente paralelo a um ducto mesonéfrico. Mais inferiormente, o ducto paramesonéfrico corre no sentido medianocaudal, passando ventralmente ao ducto mesonéfrico. Então, como segue a flexão medianoventral da porção caudal da crista urogenital, o ducto paramesonéfrico se situa medialmente ao ducto mesonéfrico, e sua extremidade caudal se justapõe estritamente à sua contraparte do lado oposto (Fig. 2-10). Em torno da oitava semana, os segmentos caudais dos ductos direito e esquerdo fusionam-se medialmente e seus lumens coalescem, formando uma só cavidade. Essa porção unida dos ductos paramesonéfricos em forma de Y torna-se o primórdio ou canal uterovaginal.

Homem: ductos genitais

A. Ductos mesonéfricos

Os ductos mesonéfricos persistem no homem e, sob a influência estimuladora da testosterona, diferenciam-se nos ductos genitais internos (epidídimo, ducto deferente e ducto ejaculatório). Junto à extremidade cefálica do ducto, alguns túbulos mesonéfricos (túbulos mesonéfricos epigenitais) do rim mesonéfrico persistem lateralmente ao testículo em desenvolvimento. Esses túbulos formam uma conexão, os **dúctulos eferentes (dúctulos eferentes do testículo)**, entre o ducto e a tela do testículo (Fig. 2-10). A porção cranial de cada ducto passa a ser o espiralado **ducto do epidídimo**. O **ducto deferente** forma-se quando é acrescentado músculo liso, do mesoderma esplâncnico adjacente, ao segmento central do ducto mesonéfrico. A vesícula seminal desenvolve-se como uma evaginação lateral de cada ducto mesonéfrico, exatamente distal à junção do ducto com o seio urogenital (Fig. 2-7). O segmento terminal do ducto entre



▲ **Figura 2-10** Comparação diagramática entre a diferenciação masculina e a diferenciação feminina da genitália interna.

o seio urogenital e a vesícula seminal forma o **ducto ejaculatório**, que se torna envolvido pela glândula próstata em desenvolvimento no início da 12ª semana (ver Diferenciação do seio urogenital). Um remanescente vestigial do ducto pode persistir cefalicamente, junto à cabeça (parte superior) do epidídimo, como um **apêndice do epidídimo**, enquanto remanescentes dos túbulos mesonéfricos, junto ao polo inferior do testículo e à cauda (parte inferior) do epidídimo, podem persistir como o **paradídimo** (Fig. 2-10).

B. Ductos paramesonéfricos

Os ductos paramesonéfricos começam a sofrer regressão morfológica na região central (progredindo cranial e caudalmente) no período em que encontram o seio urogenital caudalmente (em torno do início da nona semana). Essa regressão é efetuada pelo hormônio antimülleriano não esteroide, produzido pelas células de Sertoli em diferenciação, pouco antes de ser produzido andrógeno pelas células de Leydig (ver Testículo). O hormônio antimülleriano é produzido desde o início da diferenciação

testicular até o nascimento (i.e., não somente durante o período de regressão dos ductos paramesonéfricos). No entanto, aparentemente, a sensibilidade ductal a esse hormônio, no homem, existe apenas por um tempo “crítico” curto que precede os primeiros sinais de regressão ductal. Restos vestigiais da extremidade cranial dos ductos podem persistir como um **apêndice do testículo** no polo superior desse órgão (Fig. 2-10). Caudalmente, um remanescente ductal faz parte do utrículo prostático do colículo seminal na uretra prostática.

C. Relocalização dos testículos e ductos

Em torno das semanas 5 a 6, forma-se uma faixa condensada de tecido mesenquimal na crista urogenital, junto à extremidade caudal do mesonefro. Distalmente, esse tecido precursor do gubernáculo cresce na região do tecido indiferenciado da parede abdominal anterior e na direção das eminências (ou saliências) genitais. Proximalmente, o **gubernáculo** entra em contato com o ducto mesonéfrico, quando o mesonefro regride e a gônada começa a se formar. No início do período fetal, o ducto

mesonéfrico começa sua diferenciação, e o gubernáculo adere indiretamente ao testículo por meio do ducto, que se situa no mesórquio do testículo. A genitália externa diferencia-se depois da sétima semana, até a 19ª semana. Em torno da 12ª semana, o testículo encontra-se próximo ao anel inguinal profundo, enquanto o gubernáculo está praticamente no polo inferior do testículo, proximalmente, e no mesênquima das eminências escrotaes, distalmente.

No início do desenvolvimento, embora o testículo se situe perto do último segmento torácico, ainda está próximo à região do anel inguinal profundo em desenvolvimento. Com o crescimento rápido da região lombar e a "ascensão" do rim metanéfrico, o testículo permanece relativamente imobilizado pelo gubernáculo, ainda que aparentemente haja um lento descenso ou "descida" transabdominal de uma posição abdominal superior. O testículo desce pelo canal inguinal, em torno da 28ª semana, e se localiza no escroto aproximadamente na 32ª semana. Os vasos sanguíneos do testículo formam-se quando esse órgão está localizado na parede dorsal do corpo e retêm sua origem durante a descida transabdominal e pélvica do testículo. O ducto mesonéfrico acompanha a descida do testículo e daí passa pela frente do ureter, que segue a ascensão retroperitoneal do rim (Fig. 2-10).

Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B. Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg* 2010;19:215–224. PMID: 20610195.

Shaw CM, Stanczyk FZ, Eggleston BL, et al. Serum antimüllerian hormone in healthy premenopausal women. *Fertil Steril* 2011;95:2718–2721. PMID: 21704216.

Turner ME, Ely D, Prokop J, Milsted A. Sry, more than testis determination? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301:R561–R571. PMID: 21677270.

Vallerie AM, Breech LL. Update in Müllerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:381–387. PMID: 20724925.

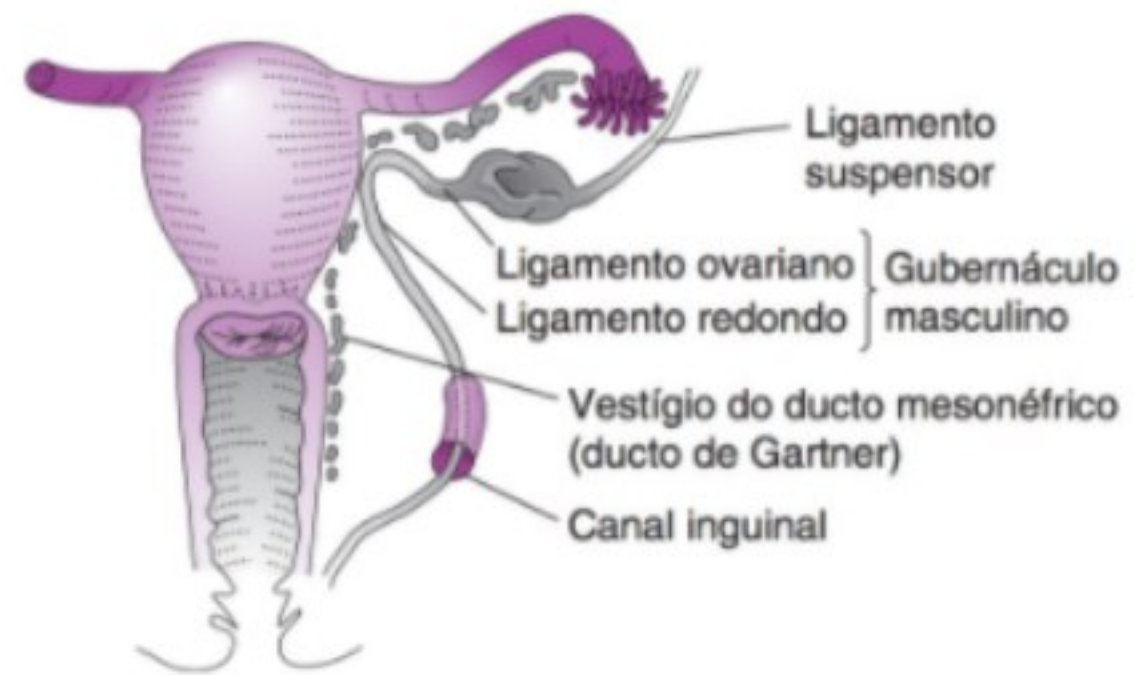
► Mulher: útero e tubas uterinas

A. Ductos mesonéfricos

Na prática, todas as porções desses pares de ductos degeneram no embrião feminino, com exceção do segmento mais caudal entre o broto ureteral e a cloaca, que mais tarde é incorporado à parede posterior do seio urogenital (Figs. 2-5 e 2-6) como o **trígono da bexiga urinária**. A regressão inicia-se pouco depois da diferenciação do sexo gonadal e termina quase no início do terceiro trimestre de gestação. Vestígios tubulares ou císticos do ducto mesonéfrico (Fig. 2-11) podem persistir, em graus variáveis, paralelamente à vagina e ao útero (**cistos de Gartner**). Outros remanescentes mesonéfricos do ducto ou túbulos podem ser encontrados no ligamento largo (**epoóforo**).

B. Ductos paramesonéfricos

Nos embriões femininos, a diferenciação dos ductos müllerianos produz as tubas uterinas, o útero e provavelmente a parede

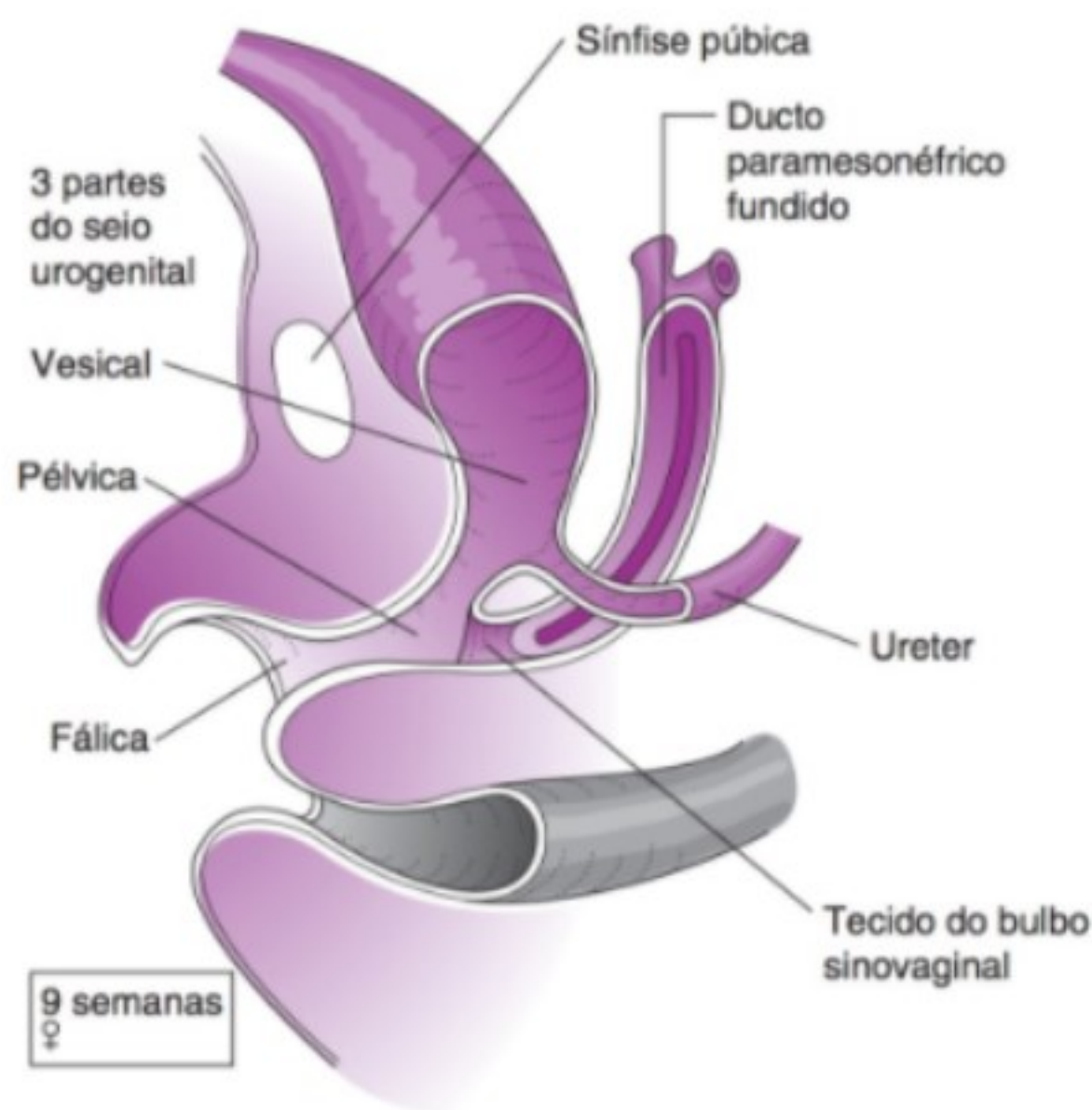


▲ **Figura 2-11** Trato genital feminino. São mostrados derivados do gubernáculo e vestígios mesonéfricos.

fibromuscular da vagina. Diversamente da relação ductal/gonadal no homem, a diferenciação ductal na mulher não requer a presença de ovários. A formação dos ductos paramesonéfricos bilaterais, durante a segunda metade do período embrionário, já foi descrita neste livro [ver Estágio indiferenciado (assexuado)]. No início do período fetal, os dois ductos estão unidos caudalmente, na linha mediana, e o segmento fusionado da nova estrutura ductal em forma de Y é o **primórdio uterovaginal** (Fig. 2-8). A parte cranial não fusionada de cada ducto paramesonéfrico origina as **tubas uterinas** (oviductos), e a extremidade distal desse segmento permanece aberta, formando o **óstio do oviducto**.

No início da nona semana, o primórdio uterovaginal entra em contato medialmente com a parede dorsal do seio urogenital. Esse contato coloca o primórdio em uma posição mediana entre as aberturas bilaterais dos ductos mesonéfricos, que se uniram à parede dorsal, durante a quinta semana, antes que ocorresse a separação do seio urogenital da cloaca (Figs. 2-8 e 2-9). Uma protrusão (ou evaginação) ventral da parede dorsal do seio urogenital forma-se na área de contato do primórdio uterovaginal com a parede e entre as aberturas dos ductos mesonéfricos. Com referência à sua localização, essa protrusão é denominada **tubérculo sinusal** (**tubérculo do seio**, **tubérculo paramesonéfrico** ou **tubérculo mülleriano**). Esse tubérculo consiste em vários tipos de epitélios derivados dos diferentes ductos, bem como da parede do seio.

Pouco após a formação do tubérculo sinusal, completa-se a fusão, na linha média, das porções medial e caudal dos ductos paramesonéfricos, e o septo vertical (formado pelas paredes justapostas dos ductos fusionados) no interior do primórdio uterovaginal recém-estabelecido degenera, criando-se uma só cavidade ou canal (Fig. 2-12). A extremidade sólida do primórdio uterovaginal continua a crescer caudalmente, enquanto um espessamento mesenquimal circunda gradualmente a região cervical desse primórdio. O primórdio origina o fundo, o corpo e o istmo do útero, especificamente o epitélio endometrial e as glândulas do útero. O estroma endometrial e o músculo liso do miométrio são derivados do mesênquima esplâncnico adjacente. O epitélio do colo do útero forma-se a partir do aspecto inferior do primórdio. O desenvolvimento dos diversos



▲ **Figura 2-12** Vista de corte sagital do seio urogenital feminino e do primórdio uterovaginal (ductos paramesonefricos fusionados). Na 10ª semana de gestação, formam-se os bulbos sinovaginais.

componentes do útero abrange os três trimestres de gestação. A estrutura básica é gerada durante a última parte do primeiro trimestre. A formação inicial das glândulas e da camada muscular ocorre quase na metade da gestação, ao passo que as células produtoras de mucina no colo do útero surgem durante o terceiro trimestre.

A formação da vagina é discutida em Diferenciação do seio urogenital, embora a questão de se o epitélio vaginal é um derivado sinusal ou paramesonefrico (ou ambos) não tenha sido resolvida. A parede fibromuscular da vagina geralmente é considerada derivada do primórdio uterovaginal (Fig. 2-13).

C. Relocalização dos ovários e formação dos ligamentos

A “descida” transabdominal do ovário, ao contrário da descida do testículo, é restrita a uma distância relativamente curta, presumivelmente (pelo menos em parte) devido à junção do gubernáculo ao ducto paramesonefrico. Por conseguinte, a relocalização do ovário envolve aparentemente tanto (1) um movimento rotatório passivo do ovário quando seu mesentério é arrastado pela torção dos mesentérios ductais em desenvolvimento, quanto (2) o amplo crescimento da região lombossacral do feto. Os vasos ovarianos (como os vasos testiculares) originam-se ou drenam junto ao ponto de desenvolvimento da gônada, as artérias provenientes da aorta exatamente sob as artérias renais, e as veias abaixo da veia renal esquerda ou da veia cava da gônada direita.

O posicionamento inicial do ovário no aspecto anteromedial da crista urogenital é mostrado na Figura 2-10, assim como a relação do ducto paramesonefrico lateralmente ao mesonefro em degeneração, ao ovário e ao mesentério urogenital. O mesentério urogenital, entre a crista e a parede dorsal do corpo, representa o primeiro suporte mesentérico para as estruturas em desenvolvimento na crista.

Alterações no interior da crista urogenital resultam, ao final, na formação de mesentérios bilamelares contíguos para suporte do ovário e de segmentos dos ductos paramesonefricos. O aumento do ovário e a degeneração do tecido mesonefrico adjacente causam, praticamente, a justaposição de camadas do mesotélio celomático, anteriormente separadas, constituindo o mesentério do ovário, o **mesovário**. De modo semelhante, a degeneração mesonefrica ao longo da região de diferenciação do segmento cranial não fusionado dos ductos paramesonefricos constitui a **mesossalpinge**. Caudalmente, o crescimento e a fusão ventromedial desses ductos bilaterais “arrastam” para a linha média os mesentérios ductais antes conectados medialmente. Esses mesentérios bilaterais incorporam-se ao primórdio uterovaginal fusionado e se estendem lateralmente para a parede pélvica, formando uma “cortina” bilamelar, o **mesométrio do ligamento largo**, entre a porção superior do primórdio e a parede posterolateral do corpo. Essa expansão central do mesentério cria as escavações retouterina e vesicouterina. A fusão caudal dos ductos na linha mediana também altera a orientação longitudinal prévia dos segmentos superiores livres dos ductos (os oviductos) para uma orientação quase transversal. Durante essa alteração, o mesovário conectado é deslocado de uma relação medial para uma relação posterior com o mesentério paramesonefrico da mesossalpinge e o mesométrio.

O **ligamento suspensor do ovário**, pelo qual atravessam os vasos sanguíneos, nervos e vasos linfáticos, é formado quando a degeneração cranial do tecido mesonefrico e a regressão da crista urogenital adjacente ao ovário reduzem esses tecidos a uma prega peritoneal.

O **ligamento redondo do útero** e o **ligamento próprio do ovário** são derivados do **gubernáculo**, que se origina como uma condensação mesenquimal na extremidade caudal do mesonefro e se estende ao longo da distância inicialmente curta até a parede abdominal anterior (ver Relocalização dos Testículos e Ductos). À medida que a gônada cresce e o tecido mesonefrico degenera, a junção cranial do gubernáculo parece “deslocar-se” para a região inferior do ovário. Distalmente, o gubernáculo fibroso continua a crescer para a região inguinal. No entanto, a porção medial do gubernáculo liga-se inexplicavelmente ao ducto paramesonefrico na junção útero-trompa. Aparentemente, a formação do primórdio uterovaginal por fusão caudal dos ductos paramesonefricos carrega o gubernáculo ligado medialmente na cobertura do mesentério que abrange as estruturas (i.e., as partes do ligamento largo em desenvolvimento). Essa faixa fibrosa de tecido conectivo finalmente transforma-se em dois ligamentos.

Cranialmente, a faixa é o ligamento próprio do ovário, estendendo-se entre o polo inferior do ovário e a parede lateral do útero, pouco abaixo da tuba uterina (oviducto). Caudalmente, continua-se como ligamento redondo do útero, a partir de um



ponto exatamente abaixo do ligamento próprio do ovário e se estendendo ao longo do canal inguinal até o lábio maior do pudendo.

D. Anomalias das tubas uterinas (oviductos, trompas de Falópio)

As tubas uterinas são derivadas dos segmentos craniais dos ductos paramesonéfricos (müllerianos), que se diferenciam na crista urogenital entre a sexta e a nona semana (Fig. 2-10). A formação ductal começa com a invaginação do epitélio celomático no compartimento celomático lateral. A depressão inicial permanece aberta para proliferar e diferenciar-se no óstio (Fig. 2-10). Às vezes ocorrem graus variáveis de **duplicação do óstio**; em tais casos, presume-se que as principais margens da cavidade inicial do ducto não se fusionaram completamente ou ocorreu proliferação anormal do epitélio que circunda a abertura.

A **ausência de uma tuba uterina** é muito rara quando estão presentes derivados ductais e genitais normais sob os demais aspectos. Essa anomalia tem sido associada com (1) ausência ipsilateral de um ovário e (2) útero unicorno ipsilateral (e provável ligamento largo anormal). A ausência bilateral das tubas uterinas é mais frequentemente associada à falta de formação do útero e anomalias da genitália externa. Curiosamente, a ausência dos derivados da parte inferior dos ductos müllerianos com a persistência das tubas uterinas ocorre com maior frequência do que a condição inversa. Isso pode ser esperado quando os ductos müllerianos se formam no sentido craniocaudal.

A **ausência parcial** de uma tuba uterina (segmento médio ou caudal) também tem sido relatada. A causa dessa ausência parcial é desconhecida, embora existam diversas teorias sobre o tema. Uma delas sustenta que, quando a anomalia unilateral coincide com a ausência ipsilateral de um ovário, poderia ocorrer um “acidente vascular” subsequente à diferenciação dos ductos e ovários. Obviamente, poderiam ser propostos vários fatores que resultam em atresia localizada. A partir de uma perspectiva diferente, a ausência bilateral das tubas uterinas como um distúrbio associado em um fenótipo externo feminino é característica da **síndrome de feminização testicular** ou da **síndrome de insensibilidade a andrógenos** (não persistência da parte restante dos ductos paramesonéfricos, genitália externa anormal, ductos genitais masculinos hipoplásicos e diferenciação testicular com localização ectópica comum).

E. Anomalias do útero

O epitélio do útero e do colo do útero assim como a parede fibromuscular da vagina são derivados dos ductos paramesonéfricos (müllerianos), cujas extremidades caudais se fusionam medialmente para formar o primórdio uterovaginal. A maior parte do primórdio dá origem ao útero (Fig. 2-13). Subsequentemente, a extremidade caudal do primórdio faz contato com a parte pélvica do seio urogenital, e a interação do seio (bulbos sinovaginais) com o primórdio leva à diferenciação da vagina. Nesse processo sequencial, várias etapas podem ocorrer erroneamente, como (1) falta completa ou parcial de formação de um ou de ambos os ductos (agenesia), (2) falta de fusão ou

fusão incompleta dos segmentos caudais dos pares de ductos (primórdio uterovaginal anormal), ou (3) falta de desenvolvimento *após* formação bem-sucedida (aplasia ou hipoplasia). Vários tipos de anomalias podem ocorrer devido à quantidade de sítios para potenciais erros, às interações complexas necessárias para o desenvolvimento dos derivados müllerianos e à duração do processo completo.

A **agenesia do útero** completa é muito rara, sendo geralmente esperada em associação com anomalias vaginais. Além disso, foi relatada uma alta incidência de anormalidades posicionais ou estruturais renais associadas; especulou-se que, nos casos graves, o erro inicial pode estar no desenvolvimento do sistema urinário e, depois, na formação dos ductos paramesonéfricos.

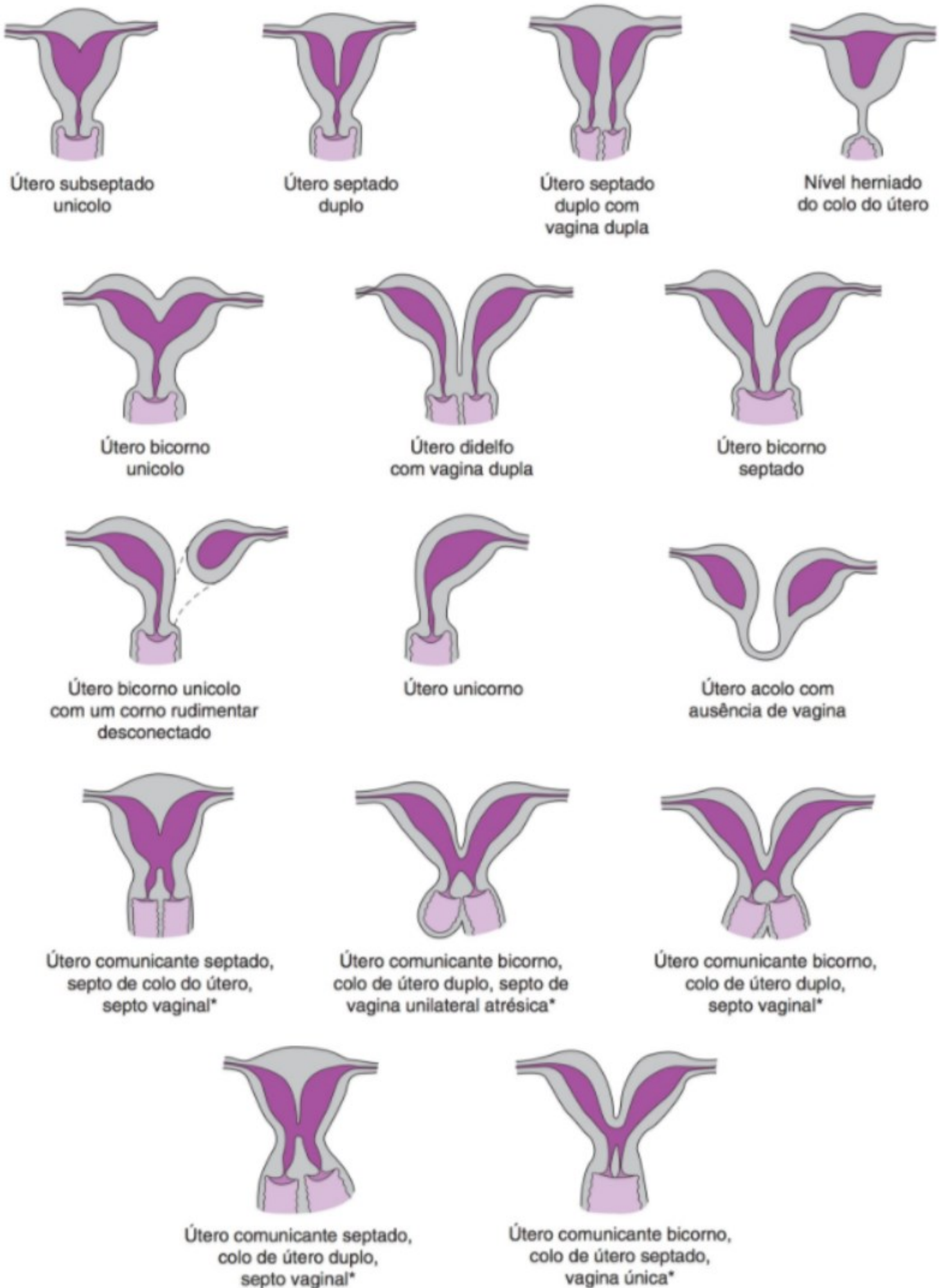
A aplasia dos ductos paramesonéfricos (**aplasia mülleriana**) é mais comum do que a agenesia, podendo ocorrer após a formação e a interação do primórdio com o seio urogenital. Um útero rudimentar ou um útero vestigial (i.e., presença de tecido fibromuscular em graus variados) é acompanhado, mais frequentemente, pela ausência parcial ou completa da vagina. Como na agenesia do útero, um rim ectópico ou a ausência de um rim são associados, com frequência, à aplasia uterina (em cerca de 40% dos casos). A **hipoplasia do útero** resulta, variavelmente, em um útero rudimentar ou infantil, estando associada com tubas uterinas e ovários normais ou anormais. A agenesia ou a aplasia unilateral dos ductos origina o **útero unicorno** (*uterus unicornis*), ao passo que a hipoplasia unilateral pode resultar em um corno rudimentar que pode, ou não, ser contíguo ao lume do corno “normal” (**útero bicorno unicolor/uterus bicornis unicolis** com um corno rudimentar não conectado; Fig. 2-14). O *status* do corno rudimentar deve ser considerado quanto a um potencial hematometra, ou sangue no útero que não pode sair, na puberdade.

A **unificação** caudal anômala dos ductos paramesonéfricos resulta em várias malformações do útero (Fig. 2-14). A incidência de fusão defeituosa é estimada em 0,1 a 3% das mulheres. Além disso, a unificação imperfeita dos ductos tem sido mencionada como o erro primário responsável pela maioria das anomalias do trato genital feminino. A retenção parcial ou completa das paredes justapostas dos pares de ductos pode produzir defeitos septais de leves (**útero subseptado unicolor/uterus subseptus unicolis**) a completos (**útero bicorno septado/uterus bicornis septus**) no útero. A falta completa de unificação dos ductos paramesonéfricos pode resultar em um útero duplo (**útero didelfo/uterus didelphys**) com vagina única ou dupla.

F. Anomalias do colo do útero

Uma vez que o colo do útero se forma como parte integral do útero, frequentemente suas anomalias são as mesmas que as do útero. Assim, raramente é encontrada ausência ou hipoplasia do colo do útero com um trato uterovaginal normal. O colo do útero aparece como uma junção fibrosa entre o corpo do útero e a vagina.

Corbetta S, Muzza M, Avagliano L, et al. Gonadal structures in a fetus with complete androgen insensitivity syndrome and persistent Müllerian derivatives: comparison with normal fetal development. *Fertil Steril* 2011;95:1119.e9–e14. PMID: 20971460.



▲ **Figura 2-14** Anomalias do útero. (*Redesenhada e reproduzida, com permissão, de Toaff, R. A major genital malformation: communicating uteri. *Obstet Gynecol* 1974;43:221.)

Dighe M, Moshiri M, Phillips G, Biyyam D, Dubinsky T. Fetal genitourinary anomalies—a pictorial review with postnatal correlation. *Ultrasound Q* 2011;27:7–21. PMID: 21343799.

Routh JC, Laufer MR, Cannon GM Jr, Diamond DA, Gargollo PC. Management strategies for Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser related vaginal agenesis: a cost-effectiveness analysis. *J Urol* 2010;184:2116–2121. PMID: 20850825.

DIFERENCIAÇÃO DO SEIO UROGENITAL

Até que a diferenciação dos ductos genitais comece, o seio urogenital parece semelhante em ambos os sexos durante o período embrionário médio e tardio. Para fins de descrição da origem dos derivados sinusais, o seio urogenital pode ser dividido em três partes: (1) a **parte vesical**, ou o grande segmento dilatado superior à entrada dos ductos mesonéfricos; (2) a **parte pélvica**, ou o segmento tubular estreito entre o nível dos ductos mesonéfricos e o segmento inferior; e (3) a **parte fálica**, frequentemente referida como seio urogenital definitivo (o segmento inferior extremo, achatado transversalmente e alongado anteroposteriormente) (Fig. 2-8). A **membrana urogenital** fecha temporariamente o limite inferior da parte fálica. O limite superior da parte vesical torna-se demarcado pela conversão do alantoide, então tubular, em um cordão fibroso espesso, o **úraco**, com cerca de 12 semanas de gestação. Após diferenciação da parte vesical do seio para formar o epitélio da **bexiga urinária**, o úraco mantém sua continuidade entre o ápice da bexiga e o cordão umbilical, sendo identificado pós-natalmente como **ligamento umbilical mediano**. As anomalias variadas da formação do úraco podem apresentar-se como **fístula**, **cisto** ou **seio uracal**, dependendo do grau de evidência que persiste durante a obliteração do alantoide.

Em ambos os sexos, os segmentos caudais de cada ducto mesonéfrico entre o seio urogenital e o nível do ureter do divertículo metanéfrico em diferenciação (ou broto ureteral) são incorporados à parede postero-caudal da parte vesical (i.e., bexiga urinária) do seio (Figs. 2-5 e 2-6). À medida que a parede dorsal da bexiga cresce e “absorve” esses segmentos caudais, os ureteres são gradualmente “arrastados” para mais perto da bexiga e, afinal, se abrem direta e separadamente nesse órgão, dorsolateralmente aos ductos mesonéfricos (Figs. 2-6 e 2-7). O segmento mesodérmico do ducto mesonéfrico incorporado à bexiga define o epitélio do **trígono da bexiga**, ainda que esse epitélio mesodérmico seja substituído, secundariamente, pelo epitélio endodérmico da bexiga sinusal. Após a formação do trígono, o remanescente de cada ducto mesonéfrico (i.e., a porção que era cranial ao divertículo metanéfrico) é unida à extremidade superior da parte pélvica do seio urogenital. Daí em diante, os ductos degeneram (nas mulheres) ou sofrem diferenciação (nos homens).

► Homem: bexiga urinária, uretra e pênis (Fig. 2-15)

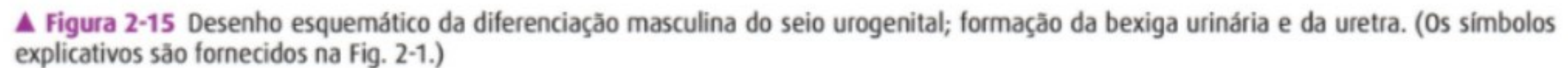
O seio urogenital origina o epitélio endodérmico da **bexiga urinária**, a **uretra prostática** e a **membranácea**, e a maior parte da

uretra esponjosa (peniana) (exceto a **uretra glandular**). Evaginações de seus derivados produzem as partes epiteliais das **glândulas próstata** e **bulbouretral** (Fig. 2-15). A **uretra prostática** recebe os ductos ejaculatórios (derivados dos ductos mesonéfricos) e surge de duas partes do seio urogenital. A porção desse segmento uretral superior aos ductos ejaculatórios origina-se da região inferior da parte vesical do seio. A porção inferior da uretra prostática deriva da parte pélvica do seio, próxima à entrada dos ductos e incluindo a região do tubérculo sinusal — este último formando, aparentemente, o colículo seminal. No início da 12ª semana, evaginações endodérmicas da uretra prostática formam o primórdio da próstata, os **brotos prostáticos**, dos quais surgirá o epitélio glandular da **próstata**. A diferenciação do mesoderma esplâncnico contribui com outros componentes para a glândula (músculo liso e tecido conectivo), como é o caso das partes mesodérmicas da bexiga urinária. A parte pélvica do seio urogenital também dá origem ao epitélio da **uretra membranácea**, que mais tarde produz os brotos endodérmicos para as **glândulas bulbouretrais**. A parte fálica, ou inferior, do seio urogenital prolifera anteriormente, à medida que se forma a genitália externa (durante as semanas 9 a 12), e resulta na incorporação dessa parte fálica como o epitélio endodérmico da **uretra esponjosa (peniana)** (a uretra glandular distal é derivada do ectoderma).

A masculinização inicial da genitália indiferenciada ou indiferente ocorre durante as três primeiras semanas do período fetal (semanas 9 a 12), sendo causada por estimulação androgênica. O falo e as pregas urogenitais se alongam gradativamente, iniciando o desenvolvimento do **pênis**. O revestimento endodérmico subjacente da parte inferior (fálica) do seio urogenital estende-se anteriormente, junto das pregas urogenitais, criando uma placa endodérmica, a **placa uretral**. Essa placa se aprofunda em um sulco, o **sulco uretral**, ao mesmo tempo em que as pregas urogenitais (agora denominadas **pregas uretrais**) se espessam em cada lado da placa. O sulco uretral estende-se no aspecto ventral do pênis em desenvolvimento, e as pregas uretrais bilaterais lentamente se fusionam na direção posteroanterior sobre o sulco uretral, para formar a **uretra esponjosa (peniana)**, fechando, desse modo, o orifício urogenital (Fig. 2-15; ver também a Fig. 2-20). A linha de fusão constitui a **rafe do pênis**, sobre a face ventral do pênis.

Quando o fechamento das pregas se aproxima da glândula, a abertura uretral externa, nessa superfície, é eliminada. Simultaneamente, uma **placa glandular ectodérmica** invagina-se na ponta do pênis. A canalização da placa forma a extremidade distal da uretra peniana, a **uretra glandular**. Desse modo, o meato uretral externo torna-se localizado na ponta da glândula, quando o fechamento das pregas uretrais se completa (ver Fig. 2-20). O **prepúcio do pênis** é formado um pouco mais tarde por uma invaginação circular do ectoderma na ponta da **glândula do pênis**. Essa placa ectodérmica cilíndrica é clivada, a seguir, deixando uma prega bilamelar de pele que se estende sobre a glândula.

Enquanto as pregas cloacais e o seio urogenital fállico estavam se diferenciando no pênis e na uretra, as **eminências genitais (labioescrotais)** do estágio indiferenciado aumentavam lateralmente às pregas cloacais. O crescimento e a fusão medial das eminências escrotais para formar o **escroto** e a **rafe**

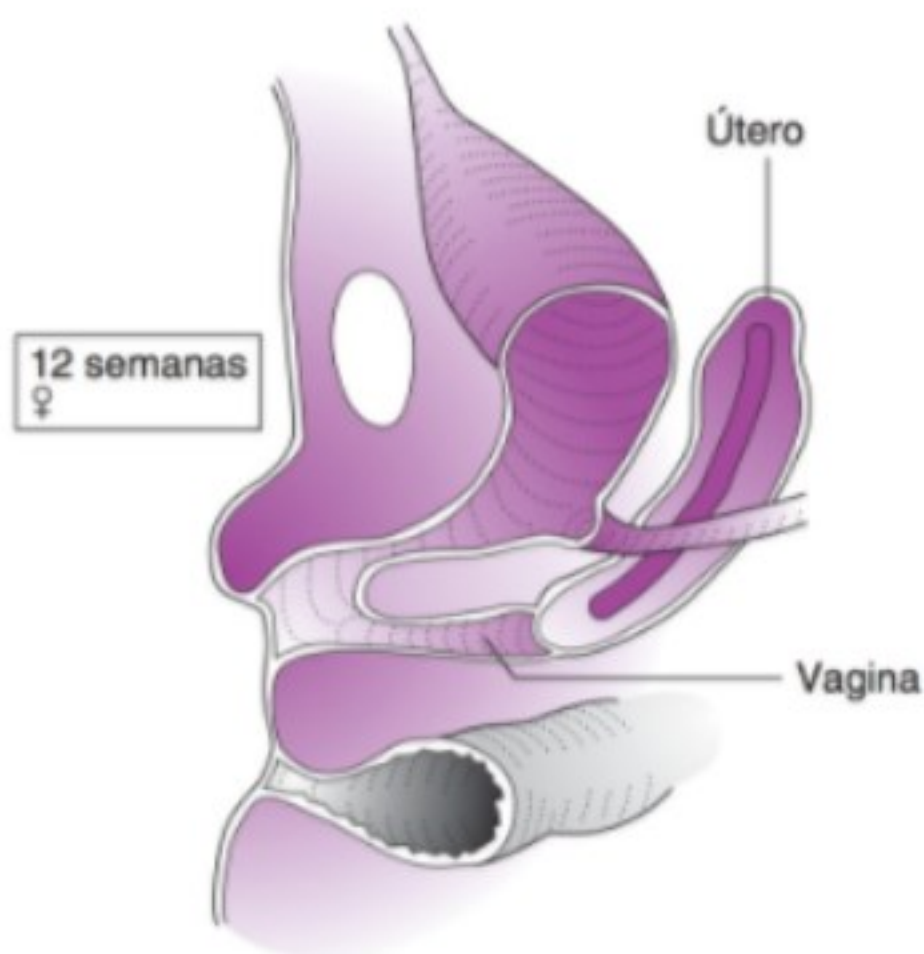


do escroto, em torno da 12ª semana, completam, praticamente, a diferenciação da genitália externa masculina (ver Figs. 2-20 e 2-22).

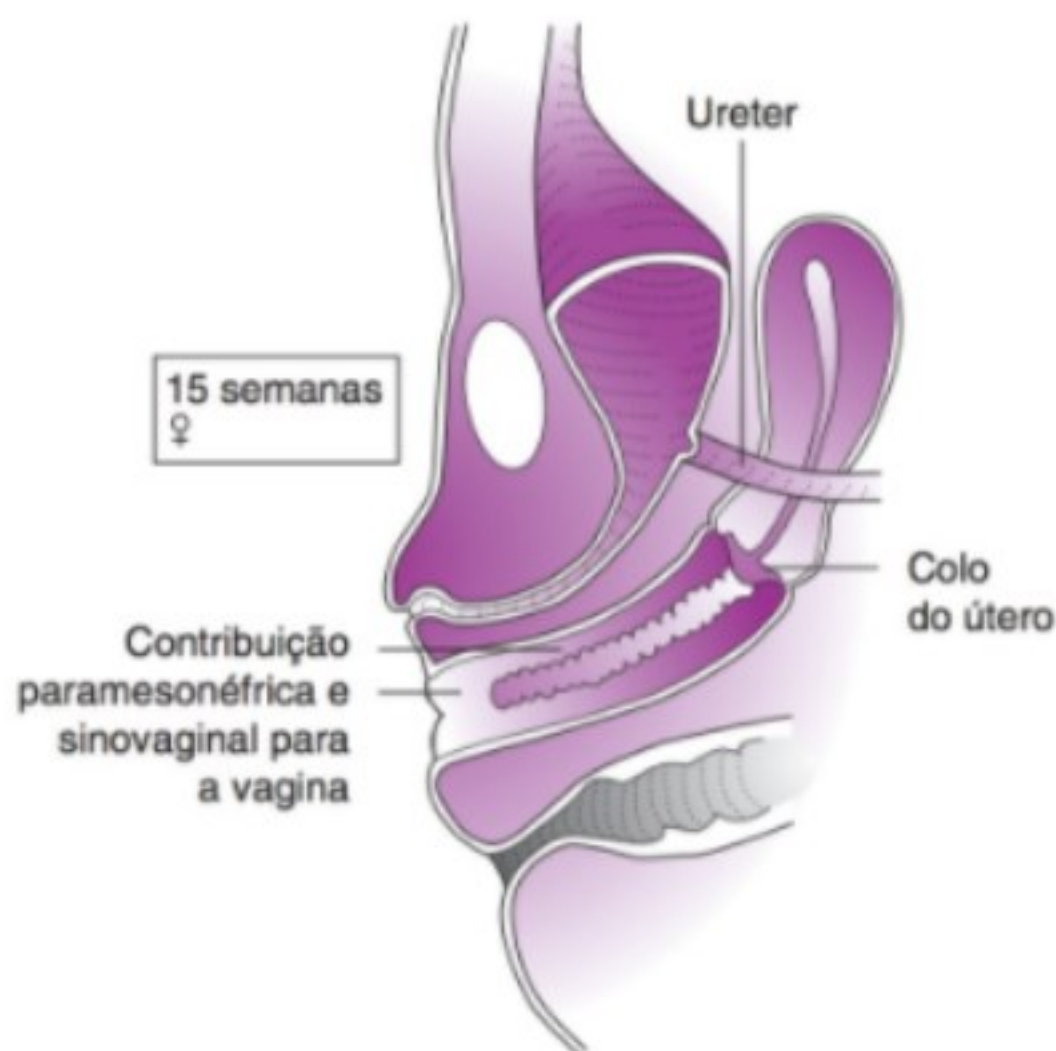
► Mulher: bexiga urinária, uretra e vagina

A. Desenvolvimento

A diferenciação do seio urogenital feminino é apresentada esquematicamente na Figura 2-13 e ilustrada nas Figuras 2-8, 2-12, 2-16 e 2-17. Ao contrário da diferenciação sinusal no homem, a parte vesical do seio urogenital da mulher forma o epitélio da **bexiga urinária** e de toda a **uretra**. Os derivados da parte pélvica do seio incluem o epitélio da **vagina**, as **glândulas vestibulares maiores** e o **hímen**. Existe controvérsia sobre o modo de formação da vagina, principalmente devido à falta de consenso quanto à origem e ao grau de inclusão de seus tecidos precursores (ductos paramesonéfricos mesodérmicos, seio urogenital endodérmico ou ainda ductos mesonéfricos). A teoria mais comum é a de que se formam duas evaginações endodérmicas da parede dorsal da parte pélvica do seio urogenital, denominadas **bulbos sinovaginais**, bilateralmente à ponta caudal do primórdio uterovaginal (ductos paramesonéfricos fusionados), com a qual se unem na região do tubérculo sinusal (Fig. 2-12). Essa massa celular na extremidade do primórdio oclui o aspecto inferior do canal, criando uma **placa da vagina** endodérmica na parede mesodérmica do primórdio uterovaginal. Subsequentemente, o segmento vaginal cresce, aproximando-se do vestibulo da vagina. Esse processo de crescimento é descrito como "crescimento descendente"



▲ **Figura 2-16** Vista de um corte sagital da vagina e da uretra em desenvolvimento.



▲ **Figura 2-17** Vista de um corte sagital do seio urogenital diferenciado e do estágio de pré-canalização do desenvolvimento da vagina. A ilustração mostra uma das diversas teorias sobre as contribuições relativas dos ductos paramesonéfricos e dos bulbos sinovaginais à vagina.

do segmento vaginal em direção oposta à do canal do colo do útero e ao longo do seio urogenital, ou, o que é mais comum, como "crescimento ascendente" do segmento vaginal em direção oposta à do seio urogenital e no sentido do canal uterovaginal. Em ambos os casos, o segmento vaginal se estende entre o colo do útero, de derivação paramesonéfrica, e o vestibulo, de derivação sinusal (Figs. 2-12, 2-16 e 2-17). Aproximadamente no quinto mês, pelo rompimento das células centrais da placa da vagina, forma-se o lúmen da vagina, que é delimitado perifericamente pelas células remanescentes da placa, como o revestimento epitelial da vagina. Os fundos de saco definitivos da vagina tornam-se ocos, logo após o término da canalização do lúmen vaginal. Há sugestões de que acima de um terço a quatro quintos do epitélio vaginal se originem do primórdio uterovaginal, enquanto abaixo de dois terços a um quinto do epitélio sejam uma contribuição dos bulbos sinovaginais.

A parede fibromuscular da vagina é derivada do primórdio uterovaginal. As cavidades da vagina e do seio urogenital são separadas, temporariamente, pelo delgado **hímen**, que provavelmente é uma mistura de tecidos derivados da placa da vagina e de resquícios do tubérculo sinusal. Com a simultânea diferenciação da genitália externa feminina, a oclusão inferior do seio urogenital não ocorre durante a 12ª semana de desenvolvimento, como no sexo masculino. Em vez disso, o remanescente da parte pélvica e toda a parte fálica inferior do seio urogenital se expandem, formando o **vestibulo da vagina**. É presumível que a zona juncional de pigmentação nos lábios

menores do pudendo represente a distinção entre a derivação endodérmica do seio urogenital (medialmente) e a pele ectodérmica (lateralmente).

B. Anomalias da vagina

A vagina origina-se da interação entre o primórdio uterovaginal e a parte pélvica do seio urogenital (Fig. 2-13; ver Desenvolvimento). As causas das anomalias vaginais são difíceis de serem avaliadas, porque a integração do primórdio uterovaginal com o seio urogenital, na diferenciação *normal* da vagina, continua sendo um tema de controvérsia. Além disso, uma análise precisa das causas de certas apresentações anômalas da vagina, como em várias anomalias da genitália externa, teria de incluir também possíveis fatores moderadores de origem endócrina e genética.

A incidência da ausência de vagina devida à suspeita de **agenesia vaginal** é aproximadamente 0,025%. A agenesia pode ser devida à falha do primórdio uterovaginal para contatar o seio urogenital. O útero geralmente está ausente (Fig. 2-18). A agenesia do ovário não está associada, em geral, com a agenesia vaginal. Foi relatada a presença de glândulas vestibulares maiores com suposta agenesia da vagina; sua presença ressalta a complexidade da diferenciação do seio urogenital.

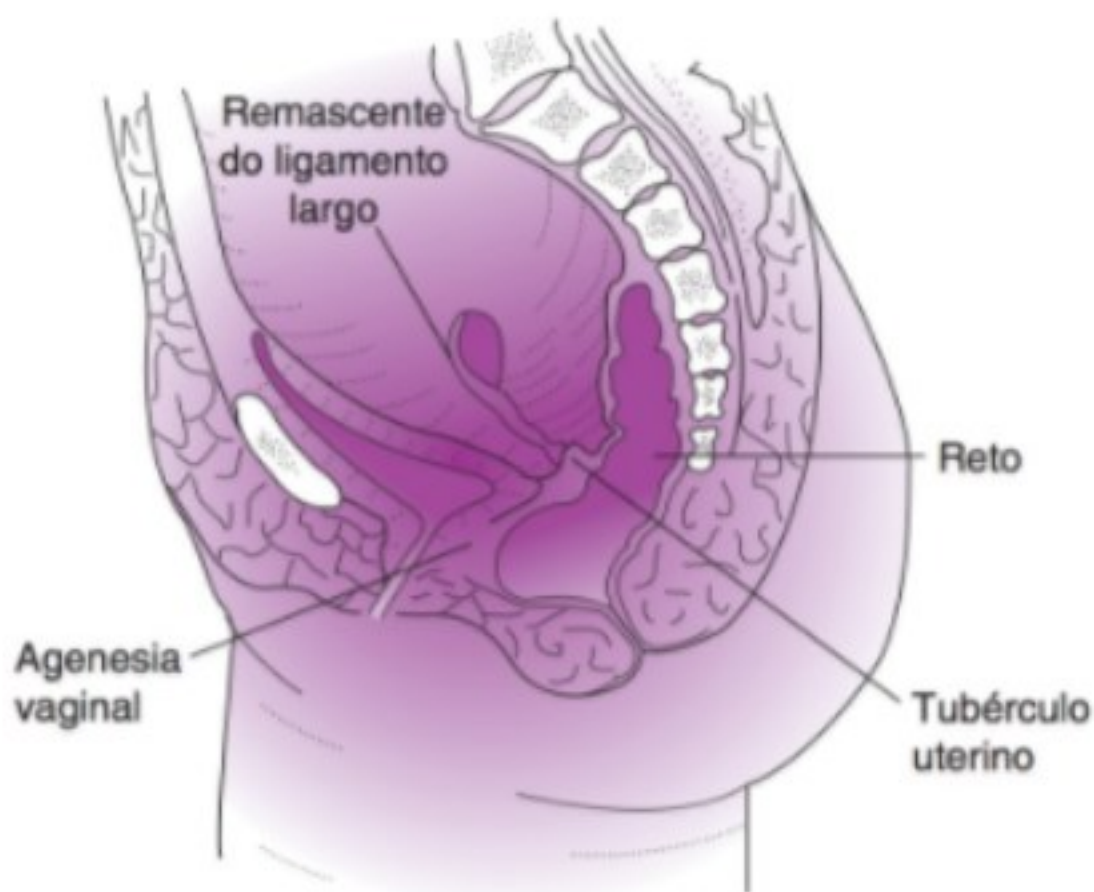
A **atresia vaginal**, por outro lado, é considerada quando a porção inferior da vagina consiste simplesmente em tecido fibroso, enquanto as estruturas superiores contíguas (o útero, em particular) estão bem diferenciadas (talvez porque o defeito primário esteja na contribuição sinusal à vagina). Na **aplasia mülleriana**, quase toda a vagina e a maior parte do útero estão ausentes (a síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser, com

útero rudimentar de tecido muscular consistente bilateral, foi considerada praticamente igual a essa aplasia). A maioria das mulheres com ausência da vagina (e genitália externa normal) é considerada portadora de aplasia mülleriana, não de atresia vaginal.

Às vezes, outras anomalias somáticas estão associadas com a aplasia mülleriana, sugerindo a síndrome de malformações múltiplas. As anomalias vertebrais associadas são muito mais prevalentes do que as anomalias da orelha média; por exemplo, a aplasia mülleriana associada com a **síndrome de Klippel-Feil** (vértebras cervicais fusionadas) é mais comum do que a aplasia mülleriana associada com a síndrome de Klippel-Feil e anomalias da orelha média ("surdez condutiva"). A **síndrome de Winter**, considerada **autossômica recessiva**, é evidenciada por anomalias da orelha média (em parte similares às da tríade anterior), agenesia ou hipoplasia renal e atresia vaginal (em vez de aplasia dos ductos paramesonéfricos). A **disgenesia** (ausência parcial) e a **hipoplasia** (calibre reduzido do lúmen) da vagina também têm sido descritas.

Os **septos vaginais transversos** (Fig. 2-19) provavelmente não resultam de atresia vaginal, mas sim de canalização incompleta da placa da vagina ou fusão separada dos derivados (ductais) primordiais e sinuais. Há prováveis explicações alternativas, pois a composição histológica dos septos não é consistente. Foi demonstrada uma rara ligação genética. Pode haver presença de um septo único ou de septos múltiplos, cuja localização pode variar nos segmentos superiores ou inferiores do lúmen. Também podem ocorrer **septos vaginais longitudinais**. Várias explicações têm sido propostas, incluindo a duplicação real do tecido primordial da vagina, a diferenciação anômala do primórdio uterovaginal, a variação anormal da fusão caudal dos ductos müllerianos, a persistência do epitélio da placa da vagina e a proliferação mesodérmica anormal. Os septos podem ser imperfurados ou perfurados. Um septo transversal cria o potencial para várias manifestações oclusivas (p. ex., hidrometrocolpo, hematometra ou hematocolpo), dependendo da composição e da localização do líquido retido.

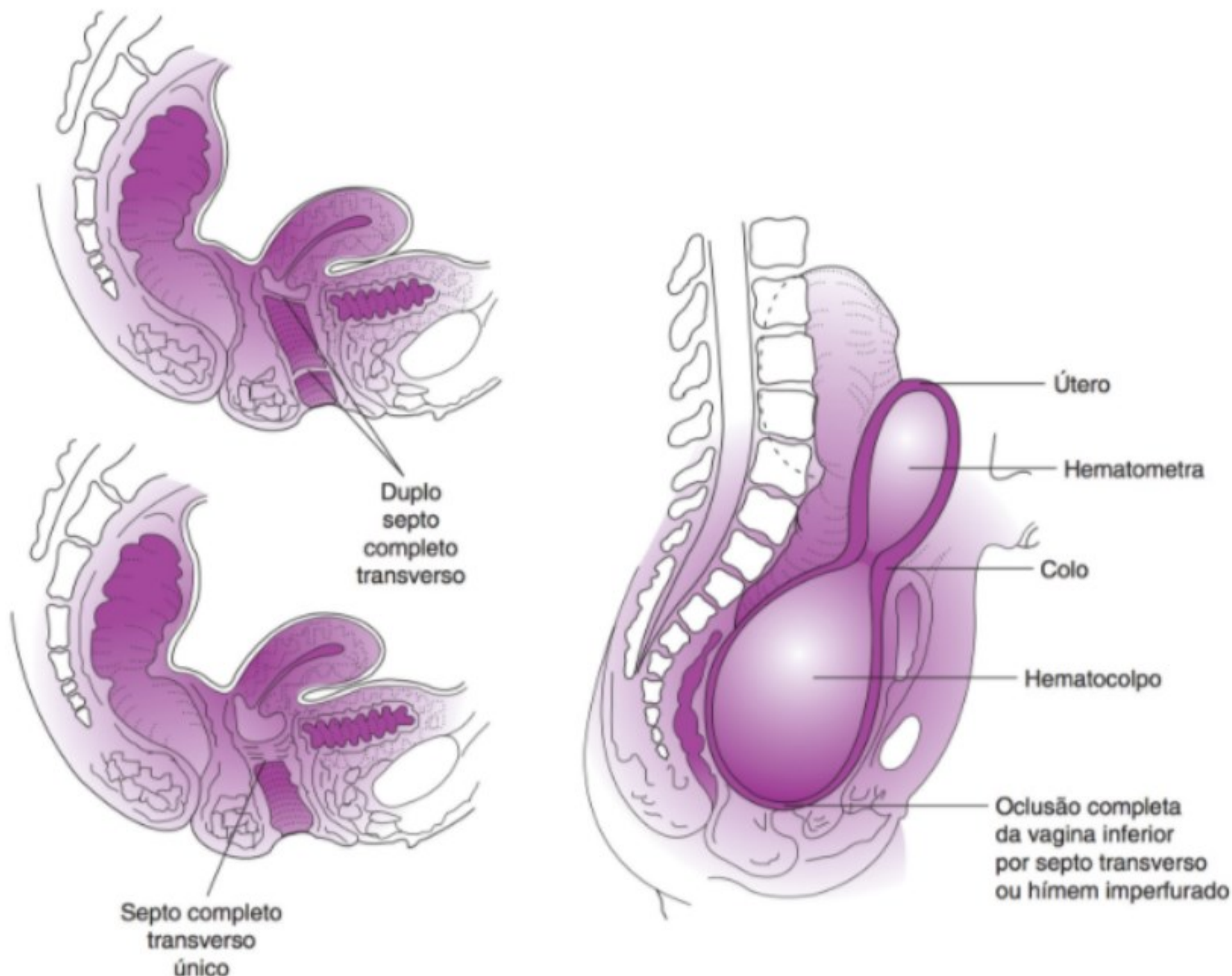
As anormalidades da vagina estão frequentemente associadas com anomalias do sistema urinário e do reto, porque a diferenciação do seio urogenital está envolvida na formação da bexiga urinária e da uretra, assim como da vagina e do vestibulo da vagina. Além disso, se a divisão da cloaca em seio urogenital e canal anorretal for defeituosa, podem ocorrer defeitos retais associados. As anomalias compostas podem afetar o trato urinário e o reto. Por um lado, a uretra pode abrir-se na parede vaginal; até uma cavidade vesicovaginal única já foi descrita. Por outro lado, a vagina pode abrir-se no seio urogenital persistente, como em certas formas de pseudo-hermafroditismo feminino. As anormalidades retais associadas incluem fistula vaginorrectal, ânus vulvovaginal, fistula retossigmoide e cloaca vaginossigmoide na ausência do reto (ver Disgenesia cloacal).



▲ **Figura 2-18** Vista medianossagital de agenesia da vagina e agenesia do útero com ovários e oviductos normais.

C. Anomalias do hímen

O hímen, provavelmente, é uma mistura de tecidos derivados de remanescentes do tubérculo sinusal e da placa da vagina. Em geral, na puberdade, o hímen é evidente ou perfurado, embora



▲ **Figura 2-19** Septos vaginais transversos.

não seja raro um **hímen imperfurado**. Essa condição pode resultar de um erro congênito de falta de degeneração central ou de oclusão inflamatória após a perfuração. O primeiro sinal disso pode ser a obstrução do fluxo menstrual na puberdade (Fig. 2-19).

D. Disgenesia cloacal (incluindo a persistência do seio urogenital)

A divisão anormal da cloaca devida ao desenvolvimento anômalo do septo urorretal é rara, pelo menos com base em dados relatados na literatura. Como é previsto sob o ponto de vista do desenvolvimento, a incidência de anomalias geniturinárias é alta. No Quadro 2-3, estão resumidos cinco tipos de malformações cloacais ou anorretais.

A **fístula retocloacal com cloaca persistente** proporciona um canal ou orifício comum para os tratos urinário, genital e intestinal. A distinção entre um canal e um orifício é a profundidade (profundo *versus* muito raso, respectivamente) da porção

inferior da cloaca persistente e, portanto, a extensão dos canais uretral e vaginal individuais que se esvaziam na cloaca. A relação inversa entre a profundidade (ou a extensão) da cloaca e a extensão dos canais vaginal e uretral reflete, provavelmente, o tempo em que ocorre a interrupção da formação do septo urorretal. Embora a bexiga urinária, a vagina e o reto possam esvaziar-se em uma cloaca comum, como acabou de ser descrito, também podem ocorrer outras variações mais raras de cloaca persistente.

Por exemplo, ocorre o desenvolvimento da vagina e do reto, mas a bexiga urinária não se desenvolve como uma entidade separada da cloaca. Nesse caso, a vagina e o reto abrem-se separadamente em uma "bexiga urinária" que tem ureteres entrando posterolateralmente à vagina (o orifício vaginal encontra-se no "trígono anatômico" da estrutura semelhante à bexiga). O orifício externo da base dessa "bexiga" cloacal é um canal estreito único. Uma explicação para essa variante seria a de que ocorre a interrupção da formação do septo urorretal mais precocemente do que o desenvolvimento separado das porções distais dos três tratos (uretra, vagina e ânus/reto) em um estágio mais avançado

Quadro 2-3 Malformações cloacais

	Fístula retocloacal
Vestíbulo da vagina	Deformado; flanqueado pelos lábios; clitóris à frente, fúrcula atrás, pequeno vestibulo anterior; raso e úmido, orifício externo único na metade posterior do vestibulo (conduto comum para urina, muco cervical e fezes).
Bexiga/uretra	Anteriores; direcionadas cranialmente e ventralmente.
Vagina	Abre-se na abóbada da cloaca.
Ânus/reto	Penetram no ponto mais alto e posterior, o orifício situa-se na linha mediana e é estreito.
Disposição	Extensões da uretra e da vagina são inversamente proporcionais à extensão do canal cloacal.
	Fístula retovaginal
Vestíbulo	Anatomia normal (dois orifícios, uretral e vaginal).
Bexiga/uretra	Normais.
Vagina	Pode ser septada ou normal.
Ânus/reto	Internos na parede vaginal medioposterior.
Disposição	Ânus ausente do períneo.
	Fístula retovestibular
Vestíbulo	Contém o reto; normal, sob os demais aspectos.
Uretra	Normal.
Vagina	Normal.
Ânus/reto	Pequenos, situados na fossa navicular.
Disposição	Reto é paralelo à vagina e à uretra.
	Ânus imperfurado
Vestíbulo	Normal.
Uretra	Normal.
Vagina	(Provavelmente normal).
Ânus	Em algum ponto entre o sítio normal e a fúrcula, anocutâneo, anovulvar.
Disposição	Pregas genitais com fusão anormal, anterior e posteriormente ao orifício comum e dando origem à rafe do períneo hipertrofiada.
	Ânus ectópico
Vestíbulo	Normal.
Uretra	Normal.
Vagina	Normal.
Ânus	Anterior ao sítio normal, função normal.
Disposição	Defeito situa-se no desenvolvimento do períneo.

Modificado e reproduzido, com permissão, de Okonkwo, JEN, Crocker, KM. Cloacal dysgenesis. *Obstet Gynecol* 1977;50:97-101.

(mas ainda incompleto) antes que cesse a formação do septo uroretal. Essa anomalia provavelmente é rara.

Com uma **fístula retovaginal**, o vestibulo talvez pareça anatomicamente normal, mas o ânus não aparece no períneo. Esse defeito resulta, provavelmente, de agenesia anorretal devida à subdivisão incompleta da cloaca (agenesia semelhante no homem poderia resultar em uma fístula retouretral). O desenvolvimento do aspecto anterior da vagina completa a separação entre a uretra e a vagina, portanto não há um seio urogenital persistente. A **agenesia anorretal** é considerada o tipo mais comum de malformação anorretal, com a ocorrência comum de uma fístula. As fistulas retovaginais, anovestibulares (ou retovestibulares; Quadro 2-3) e anoperineais são responsáveis pela maioria das malformações anorretais.

Na ausência do defeito anorretal (apresentação anal normal), mas em presença do **seio urogenital persistente** com orifício externo único, podem surgir várias irregularidades da uretra e da genitália. As posições relativas dos orifícios uretral e vaginal no seio podem até mudar, à medida que a criança cresce. Na discussão de anomalias dos lábios maiores do pudendo, pode existir um seio urogenital persistente no pseudo-hermafroditismo feminino devido à hiperplasia suprarrenal congênita. A vagina abre-se na parte pélvica persistente do seio, que se estende, com sua parte fálca, até a superfície externa na abertura urogenital. O seio urogenital pode ser profundo e estreito no recém-nascido, aproximadamente do tamanho de uma uretra, ou pode ser relativamente raso.

Os distúrbios do trato urinário associados ao seio urogenital persistente incluem a duplicação dos ureteres, atresia ou agenesia unilateral do rim e do ureter, e ausência ou defeito da ascensão dos rins. As variações nas anomalias de derivados do seio urogenital parecem relacionar-se, em parte, ao momento da interrupção da diferenciação e desenvolvimento normais do seio urogenital, bem como ao impacto de outros fatores associados com a diferenciação sexual anormal, como os graus variáveis de resposta ao andrógeno suprarrenal na hiperplasia suprarrenal congênita.

A GENITÁLIA EXTERNA

► Estágio indiferenciado

A genitália externa começa a se formar cedo no período embrionário, pouco depois do desenvolvimento da cloaca. Os tecidos progenitores da genitália são comuns a ambos os sexos, e o estágio inicial de desenvolvimento é praticamente igual nas mulheres e nos homens. Embora a diferenciação da genitália possa começar em torno do início do período fetal se a diferenciação testicular é iniciada, o sexo genital definitivo em geral não é claramente aparente até a 12ª semana. A formação da genitália externa, no homem, envolve a influência de andrógeno na interação do mesoderma subepidérmico com as partes inferiores do seio urogenital endodérmico. Na mulher, essa influência androgênica está ausente.

A genitália externa forma-se no interior da região inicialmente compacta, limitada pelo cordão umbilical (anteriormente),

pelos brotos dos membros em desenvolvimento (lateralmente), pela cauda embrionária (posteriormente) e pela membrana cloacal (centralmente). No início, dois dos primórdios da genitália aparecem bilateralmente, adjacentes à membrana cloacal (um par medial de pregas cloacais e um par lateral de eminências [labioescrotais] genitais). As **pregas cloacais** são proliferações longitudinais do mesênquima caudal localizado entre a epiderme ectodérmica e o endoderma subjacente da parte fálica do seio urogenital. A proliferação e a fusão anterior bilateral dessas pregas originam o **tubérculo genital**, que sobressai junto à margem anterior da membrana cloacal em torno da sexta semana (Figs. 2-20 a 2-22). A extensão desse tubérculo forma o falo, que nesse estágio é do mesmo tamanho em ambos os sexos.

Aproximadamente na sétima semana, o septo urorretal subdivide a membrana cloacal bilamelar (ectoderma e endoderma) em **membrana urogenital** (anteriormente) e **membrana anal** (posteriormente). A região de fusão do septo urorretal com a membrana cloacal torna-se o **períneo primitivo**, ou **corpo do períneo**. Com a formação do períneo, as pregas cloacais são divididas transversalmente em **pregas urogenitais**, adjacentes à membrana urogenital, e **pregas anais**, em torno da membrana anal. À medida que o mesoderma se torna mais espesso no interior das pregas urogenitais, e se alonga entre o períneo e o falo, a membrana urogenital penetra mais profundamente na fissura entre as pregas. Em uma semana, essa membrana se rompe, formando o **orifício urogenital**, e desse modo abrindo o seio urogenital ao exterior. Espessamento semelhante das pregas anais produz uma fossa anal profunda, na qual a membrana anal se rompe, estabelecendo o **orifício anal** do canal anal (Figs. 2-20 e 2-21).

A masculinização ou feminização subsequente da genitália externa é uma consequência da respectiva presença ou ausência de andrógenos e da sensibilidade ou insensibilidade androgênica dos tecidos. A significância desses dois fatores (disponibilidade do hormônio e sensibilidade do tecido-alvo) é exemplificada pela condição rara (cerca de um em 50.000 “mulheres”) da **feminização testicular**, em que os testículos estão presentes (geralmente são ectópicos) e produzem testosterona e hormônio antimülleriano. O hormônio antimülleriano suprime a formação do útero e das tubas uterinas (a partir dos ductos paramesonéfricos), ao passo que a testosterona garante a diferenciação masculina dos ductos mesonéfricos, formando o epidídimo e o ducto deferente. Considera-se que a feminização anormal da genitália externa seja devida à insensibilidade androgênica dos tecidos precursores, consequente a um mecanismo receptor ou pós-receptor de andrógenos anormal, estabelecido por herança genética.

► Mulher

A. Desenvolvimento da genitália externa

A feminização da genitália externa prossegue na ausência de estimulação androgênica (ou ausência de resposta tecidual). As duas principais diferenças no processo geral de feminização *versus* masculinização são (1) a falta de crescimento continuado do falo e (2) a quase ausência de fusão das pregas urogenitais e

das eminências labioescrotais. Os derivados femininos dos primórdios sexuais indiferentes para a genitália externa são, praticamente, contrapartes homólogas dos derivados masculinos. A formação da genitália feminina é apresentada esquematicamente na Figura 2-21.

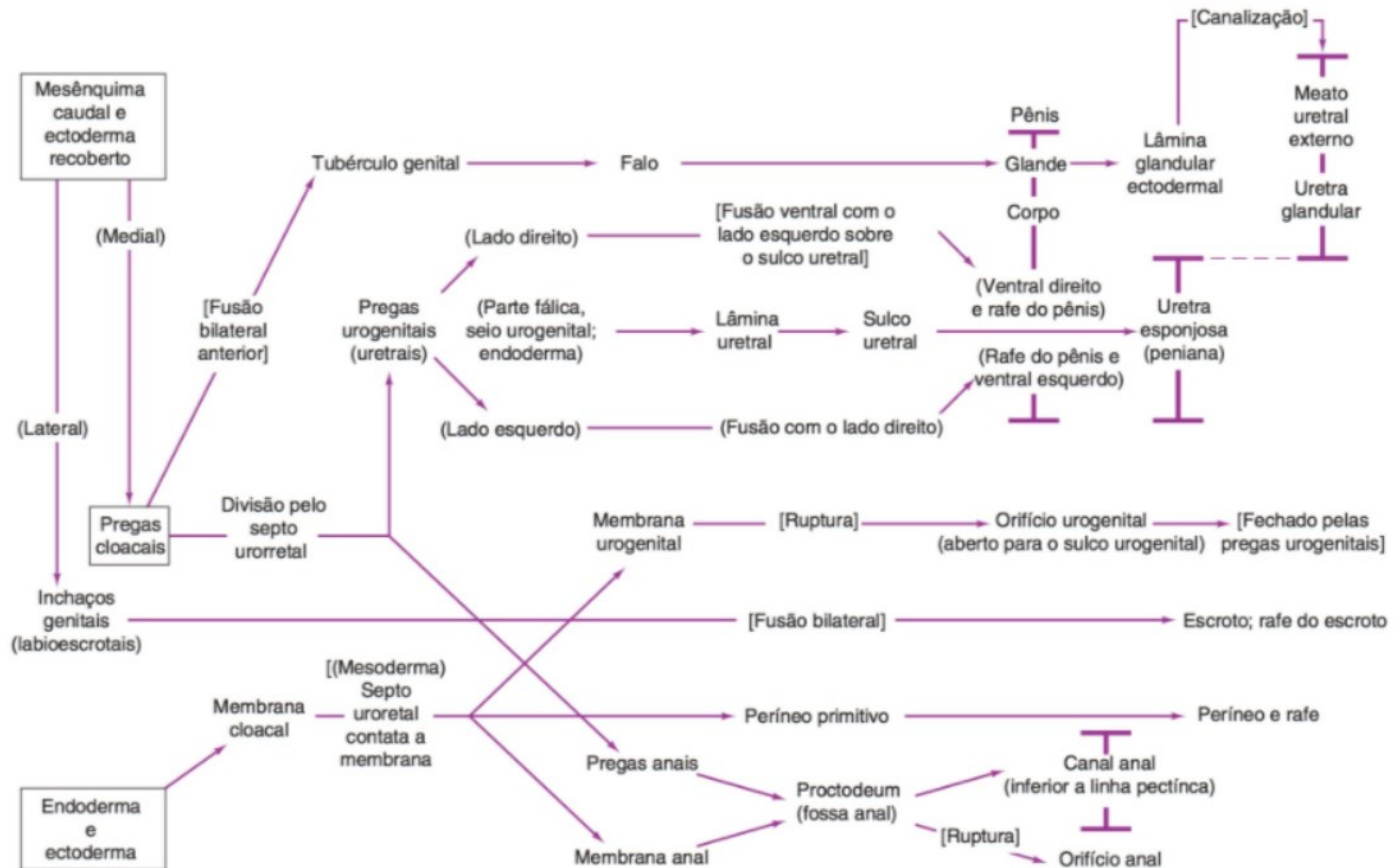
O crescimento do falo alentece em relação ao das pregas urogenitais e das eminências labioescrotais, e se forma o pequeno **clitóris**. As extremidades anteriores das pregas urogenitais fusionam-se acima e abaixo do clitóris, formando o **prepúcio do clitóris** e o **frênulo do clitóris**, respectivamente. As porções medianas dessas pregas não se fundem, mas dão origem aos **lábios menores da vulva**. A falta de fechamento das pregas deixa evidente o orifício urogenital e resulta na formação do **vestíbulo da vagina**, a partir da porção inferior da parte pélvica e da parte fálica do seio urogenital, aproximadamente no quinto mês (Fig. 2-21). Os derivados da parte vesical do seio (a **uretra**) e da porção superior da parte pélvica do seio (**vagina e glândulas vestibulares maiores**). Então se abrem separadamente no vestíbulo. O **frênulo dos lábios menores** é formado pela fusão das extremidades posteriores das pregas urogenitais. O mesoderma das eminências labioescrotais prolifera abaixo do ectoderma e permanece praticamente não fusionado, formando os **lábios maiores da vulva**, lateralmente aos lábios menores. As eminências da parte anterior se unem, formando a **comissura anterior dos lábios** e o tecido do **monte do púbis**, enquanto as eminências da parte posterior definem, com menor clareza, a **comissura posterior dos lábios**. As fibras distais do ligamento redondo do útero projetam-se no tecido dos lábios maiores da vulva.

B. Anomalias dos lábios menores da vulva

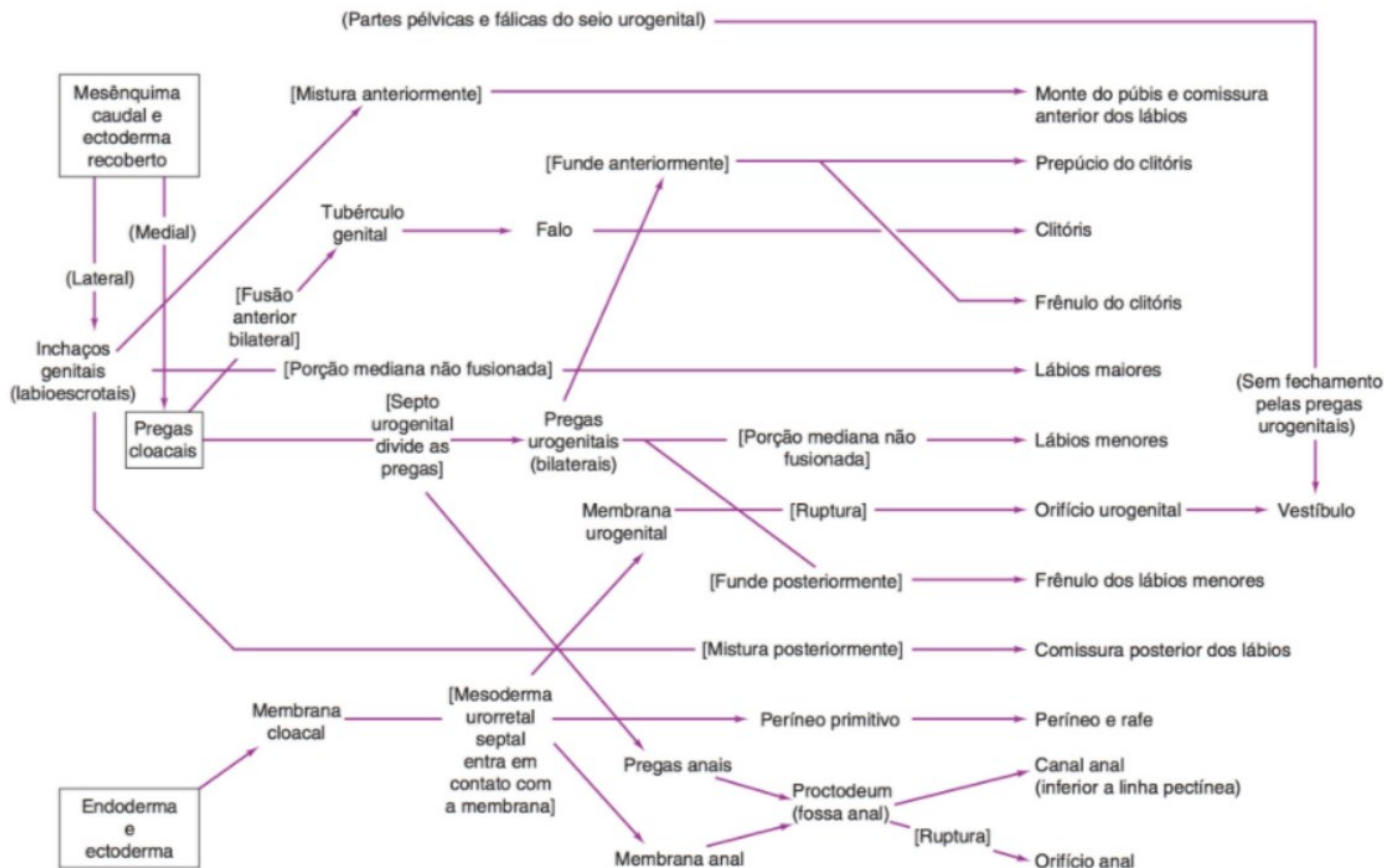
Em mulheres normais sob os demais aspectos, ocorrem duas anomalias um tanto comuns — a fusão dos lábios e a hipertrofia labial. A verdadeira **fusão dos lábios**, como um defeito do desenvolvimento inicial nas porções medianas das pregas urogenitais, normalmente não fusionadas, é significativamente menos frequente do que a “fusão” devida a reações do tipo inflamatório. A **hipertrofia labial** pode ser unilateral ou bilateral e talvez requiera correção cirúrgica nos casos extremos.

C. Anomalias dos lábios maiores da vulva

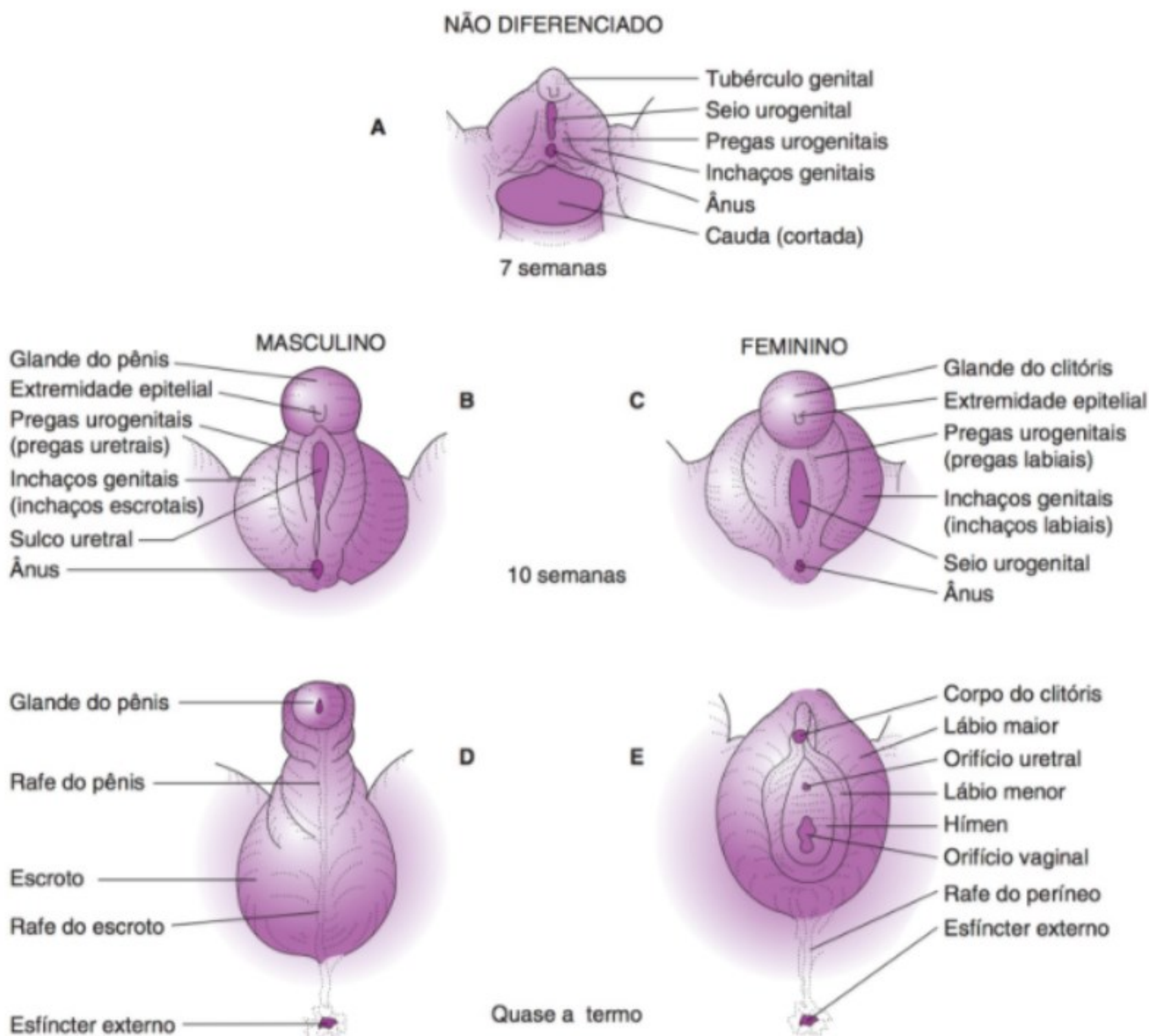
Os lábios maiores da vulva são derivados das eminências (labioescrotais) genitais bilaterais, que surgem no início do período embrionário e permanecem não fusionadas centralmente, durante a diferenciação sexual subsequente, no período fetal. As condições anormais incluem **lábios hipoplásicos** e **lábios hipertróficos**, bem como diferentes gradações de fusão dos lábios maiores. A fusão anormal (masculinização) das eminências labioescrotais em mulheres genéticas é associada, mais comumente, com a genitália ambígua do pseudo-hermafroditismo feminino consequente à **hiperplasia suprarrenal congênita (síndrome adrenogenital)**. Mais de 90% das mulheres



▲ **Figura 2-20** Desenho esquemático da formação da genitália externa masculina. (Os símbolos explicativos são fornecidos na Fig. 2-1.)



▲ **Figura 2-21** Desenho esquemático da formação da genitália externa feminina. (Os símbolos explicativos são fornecidos na Fig. 2-1.)



▲ **Figura 2-22** Desenvolvimento da genitália externa. **A:** Antes da diferenciação sexual e pouco depois que o septo uroretal divide a membrana cloacal. **B e D:** Diferenciação masculina em aproximadamente 10 semanas e quase a termo, respectivamente. As pregas urogenitais fusionam-se ventralmente sobre o sulco uretral, formando a uretra esponjosa, e fecham a parte fállica inferior do seio urogenital. A uretra glandular forma-se pela canalização do ectoderma invaginado da ponta da glândula. **C e E:** Diferenciação feminina em aproximadamente 10 semanas e quase a termo, respectivamente. Até ao redor de 12 semanas, há pouca diferença na aparência das genitálias externas feminina e masculina. As pregas urogenitais fusionam-se apenas em suas extremidades anterior e posterior, enquanto a parte remanescente não fusionada se diferencia em lábio menor do pudendo. (Ver também Figs. 2-20 e 2-21.)

com hiperplasia suprarrenal congênita têm deficiência da enzima esteroide 21-hidroxilase (autossômica recessiva), resultando na produção excessiva do andrógeno suprarrenal. Essa deficiência enzimática tem sido descrita como "a causa mais comum de genitália ambígua em mulheres genéticas". As anomalias associadas abrangem a hipertrofia do clitóris e o seio urogenital persistente. A formação de uma uretra peniana é extremamente rara.

D. Anomalias do clitóris

A **agenesia do clitóris** é extremamente rara, sendo devida à falta de formação do tubérculo genital durante a sexta semana de gestação. A ausência do clitóris também poderia resultar de **atresia do tubérculo genital**. Esse tubérculo se forma por fusão dos segmentos anteriores das pregas cloacais. Muito raramente, esses segmentos não se fundem, formando-se um **clitóris bífido**. Essa

anomalia também ocorre quando a unificação das partes anteriores das pregas é restringida por extrofia da cloaca ou da bexiga urinária. A duplicação do tubérculo genital, com a consequente formação de um **clitóris duplo**, é igualmente rara. A **hipertrofia do clitóris** isolada não é comum, mas pode estar associada a vários distúrbios intersexuais.

E. Anomalias do períneo

O períneo primitivo origina-se na área de contato do septo uroretal mesodérmico com a face dorsal endodérmica da membrana cloacal (na sétima semana). Durante a diferenciação normal da genitália externa, no período fetal, o períneo primitivo mantém as pregas urogenitais e a membrana urogenital rompida separadas das pregas anais e da membrana anal rompida, e mais tarde desenvolve o corpo do períneo. As malformações do períneo são raras, geralmente sendo associadas com malformações do desenvolvimento cloacal ou anorretal, consequentes ao desenvolvimento anormal do septo uroretal. O **ânus imperfurado** tem

uma incidência de aproximadamente 0,02%. A forma (rara) mais simples é a de uma membrana delgada sobre o canal anal (falhou a ruptura da membrana anal no fim do período embrionário). A **estenose anal** pode surgir por desvio posterior do septo uroretal, quando o septo se aproxima da membrana cloacal, levando a membrana anal a ser menor (com a distância anogenital relativamente aumentada no períneo). A **agenesia anal** com uma fistula detectada como um ânus ectópico é considerada um defeito do septo uroretal. A incidência da agenesia com fistula é pouco menor do que a da agenesia sem fistula. Nas mulheres, a fistula está localizada, em geral, no períneo (fistula perineal), ou pode abrir-se na região posterior do vestíbulo da vagina (fistula anovestibular; ver Disgenesia cloacal).

Lambert, SM, Vilain, EJ, Kolon, TF. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am* 2010;37:195-205. PMID: 20569798.

Phillips, TM. Spectrum of cloacal exstrophy. *Semin Pediatr Surg* 2011;20:113-118. PMID: 21453856.

Distúrbios genéticos e anormalidades dos cromossomos sexuais

Somjate Manipalviratn, MD
Bradley Trivax, MD
Andy Huang, MD

3

DISTÚRBIOS GENÉTICOS

AS LEIS DE MENDEL DA HEREDITARIEDADE

1. Tipos de herança

► Autossômica dominante

Na herança autossômica dominante, presume-se que tenha ocorrido uma mutação em um dos alelos de um par alélico* e que a presença desse novo alelo produza a proteína mutada em quantidade suficiente para causar um efeito fenotípico diferente. O ambiente também deve ser considerado, porque esse efeito pode variar sob diferentes condições. As características da herança autossômica dominante são as seguintes:

1. A característica aparece com igual frequência em ambos os sexos.
2. Para essa herança ocorrer, pelo menos um dos genitores deve ter a característica, a não ser que uma nova mutação tenha ocorrido recentemente.
3. Quando um indivíduo homozigoto se casa com um indivíduo normal, toda a prole terá a característica. Quando um indivíduo heterozigoto se casa com um indivíduo normal, 50% da prole mostrará a característica.
4. Se a característica for rara, a maioria das pessoas que a demonstram será heterozigota (Quadro 3-1).

► Autossômica recessiva

O alelo mutante não será capaz de produzir uma nova característica no estado heterozigoto, nessa circunstância, sob as condições ambientais costumeiras — isto é, com 50% do material genético produzindo a nova proteína, o efeito fenotípico não será diferente do efeito da característica normal. Quando o ambiente

é manipulado, a característica recessiva ocasionalmente se torna dominante. As características desse tipo de herança são as seguintes:

1. A característica ocorrerá com igual frequência em ambos os sexos.
2. Para a característica estar presente (na prole), ambos os genitores devem ser heterozigotos para a característica recessiva.
3. Se ambos os genitores forem homozigotos para a característica recessiva, toda a prole a terá.
4. Se ambos os genitores forem heterozigotos para a característica recessiva, 25% da prole a terá.
5. Em genealogias que mostram ocorrência frequente de indivíduos com características recessivas raras, muitas vezes, a consanguinidade está presente (Quadro 3-2).

► Recessiva ligada ao X

Esta condição ocorre quando um gene localizado no cromossomo X sofre mutação e a nova proteína formada em consequência dessa mutação é incapaz de produzir uma mudança no fenótipo característico, no estado heterozigoto. Uma vez que o homem tem somente um cromossomo X, a presença desse mutante explica sua expressão no homem. As características desse tipo de herança são as seguintes:

1. A condição ocorre mais comumente em homens do que em mulheres.
2. Se ambos os genitores forem normais e ambos gerarem um homem afetado, deve-se admitir que a mãe é heterozigota para a característica.
3. Se o pai for afetado e gerar um homem afetado, a mãe deve ser no mínimo heterozigota para a característica.
4. Uma mulher com essa característica pode ser gerada em uma das duas seguintes maneiras. (A) Ela pode herdar um alelo recessivo de sua mãe e de seu pai, o que sugere que o pai é afetado e a mãe, heterozigota. (B) Ela pode herdar um alelo recessivo de um dos seus genitores e expressar a

* N. de T. Os alelos são subdivisões categóricas de um gene, p. ex., um gene pode ter vários alelos, mas um alelo não pode ter vários genes.

Quadro 3-1 Exemplos de condições e características autossômicas dominantes

Acondroplasia
Aniridia
Cataratas cortical e nuclear
Daltonismo, amarelo-azul
Cegueira noturna
Contratura de Dupuytren
Disostose craniofacial
Distrofia muscular
Doença de Huntington
Doença de von Willebrand
Doença renal policística do adulto
Esclerose tuberosa
Fissura no queixo
Formação de queloides
Hipercondroplasia
Lipomas familiares
Neurofibromatose (doença de Recklinghausen)
Neuroma acústico
Paralisia facial congênita
Peito escavado
Polipose intestinal
Prolapso da valva mitral
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan
Síndrome de Wolff-Parkinson-White (alguns casos)
Surdez (várias formas)

característica recessiva como uma função da hipótese de Lyon; essa hipótese supõe que todas as mulheres são mosaicos para seu cromossomo X funcionante. Argumenta-se que isso ocorre porque, aproximadamente na época da implantação, cada célula no embrião feminino em desenvolvimento seleciona um cromossomo X como seu X funcionante. O outro cromossomo X torna-se inativo. Como essa seleção é feita aleatoriamente, é concebível que sejam geradas algumas mulheres que terão ativo principalmente o cromossomo X que contém o alelo recessivo. Desse modo, um indivíduo genotipicamente heterozigoto pode demonstrar fenotipicamente uma característica recessiva com esse embasamento (Quadro 3-3).

Quadro 3-2 Exemplos de condições e características autossômicas recessivas

Albinismo
Alcaptonúria
Anemia das células falciformes
Argininemia
Ataxia-telangiectasia
Calcinose arterial coronariana
Daltonismo, total
Cistinose
Cistinúria
Deficiência de 17 α -hidroxilase
Deficiência de 18-hidroxilase
Deficiência de 21-hidroxilase
Deficiência de frutose-1,6-difosfatase
Deficiência de maltase ácida
Diarreia congênita com excesso de cloretos (cloridorreia)
Disautonomia
Distrofia muscular, tipo autossômico recessivo
Doença de Gaucher
Doença de Niemann-Pick
Doença de Tay-Sachs
Doença de Wilson
Doença da urina em xarope de bordo
Fenilcetonúria
Fibrose cística
Galactosemia
Glaucoma congênito
Histidinemia
Homocistinúria
Miotonia condrodistrófica
Mucopolídeos I, II, III
Mucopolissacarídeos I-H, I-S, III, IV, VI, VII
Nanismo de Laron
Síndrome cérebro-hepatorrenal
Síndrome de Bloom
Síndrome de Dubowitz
Surdez (vários tipos)
Xeroderma pigmentoso

Quadro 3-3 Exemplos de condições e características ligadas ao X

Daltonismo, vermelho-verde
Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
Diabetes insípido (maioria dos casos)
Disgenesia gonadal (tipo XY)
Distrofia muscular, tipos adulto e infantil
Doença de Fabry
Gota (certos tipos)
Hemofilia A (deficiência do fator VIII)
Hemofilia B (deficiência do fator IX)
Hipofosfatemia
Hipotireoidismo infantil ligado ao X
Imunodeficiência ligada ao X
Mucopolissacaridose II
Síndrome de insensibilidade a andrógenos (completa e incompleta)
Síndrome de Lesch-Nyhan
Síndrome de Reifstein
Síndrome otopalatodigital

► **Dominante ligada ao X**

Nesta situação, a mutação produzirá uma proteína que, quando presente no estado heterozigoto, é suficiente para causar uma alteração na característica. As características desse tipo de herança são as seguintes:

1. A característica ocorre com a mesma frequência em homens e mulheres.*
2. Um homem afetado, casado com uma mulher normal, produzirá a característica em 50% da prole.**
3. Uma mulher afetada homozigota, casada com um homem normal, produzirá a característica em toda a prole.
4. Uma mulher afetada heterozigota, casada com um homem normal, produzirá a característica em 50% da prole.
5. Raramente, mulheres heterozigotas podem não mostrar o traço dominante, com base na hipótese de Lyon (Quadro 3-4).

* N. de T. Em geral, na herança dominante ligada ao X, há mais mulheres afetadas do que homens afetados.

** N. de T. Embora essa porcentagem seja a mesma da herança autossômica dominante, a herança dominante ligada ao X se distingue dessa última pela descendência dos homens afetados: todas as filhas são afetadas, mas os filhos não.

Quadro 3-4 Exemplos de condições e características dominantes ligadas ao X

Acro-osteólise tipo dominante
Hiperamonemia
Síndrome cérvico-óculo-acústica
Síndrome orofaciodigital I

2. Aplicações das leis de Mendel

► **Identificação de portadores (ou heterozigotos)**

Quando uma característica recessiva está presente em uma população, os portadores (ou heterozigotos) podem ser identificados de várias maneiras. Se o alelo for responsável por uma proteína (p. ex., uma enzima), o portador frequentemente possui 50% da quantidade da substância presente em pessoas homozigotas normais. Essa circunstância é encontrada na galactosemia, em que os portadores terão aproximadamente a metade da atividade de galactose-1-fosfato-uridiltransferase nos eritrócitos que os indivíduos normais não portadores têm.

Às vezes, o nível da enzima afetada pode estar levemente abaixo do normal, e talvez seja necessário administrar uma alta dose da substância sobre a qual essa enzima age, antes de se identificar o portador. Um exemplo pode ser observado nos heterozigotos para a fenilcetonúria, cuja deficiência de fenilalanina-hidroxilase encontra-se nas células hepáticas, e cujos níveis séricos dessa enzima talvez não sejam muito inferiores ao normal. Não obstante, quando é administrada ao indivíduo uma alta dose de fenilalanina, por via oral, os níveis plasmáticos de fenilalanina podem permanecer altos porque a enzima não está presente em quantidades suficientes para agir adequadamente sobre essa substância.

Em outras situações, ainda, em que os dois alelos produzem proteínas diferentes que podem ser mensuradas, no estado heterozigoto ou portador haverá 50% de uma das proteínas normais e 50% da outra proteína. Essa situação é vista no traço falcêmico da anemia falciforme, em que um alelo está produzindo hemoglobina A e o outro, hemoglobina S. Desse modo, o indivíduo tem metade da quantidade de hemoglobina A de uma pessoa normal e metade da hemoglobina S de uma pessoa com anemia falciforme. Um problema interessante, senão importante, envolve a detecção de portadores de fibrose cística. Essa é a doença autossômica recessiva mais comum em populações caucasoides de origem europeia, ocorrendo em 1:2.500 nascimentos nessas populações, mas encontrada no estado portador em 1:25 norte-americanos. Na década de 1990, foram descobertos mais de 230 alelos do único gene responsável por essa doença. O gene *CFTR* é conhecido como regulador da condutância transmembrânica da fibrose cística, e sua mutação mais comum, *delta F508*, é responsável por cerca de 70% de todas as mutações, com cinco mutações pontuais específicas explicando mais de 85% dos casos. Em razão da presença de vários alelos, o rastreamento populacional origina problemas logísticos

que ainda precisam ser resolvidos. A maioria dos programas faz o rastreamento das mutações mais comuns, usando exames de replicação e amplificação de DNA.

3. Herança poligênica

A herança poligênica é definida como a herança de uma característica fenotípica única devida aos efeitos de muitos genes. A maioria das características físicas humanas é determinada pela herança poligênica. Várias malformações comuns também são condicionadas desse modo. Por exemplo, fissura palatina com ou sem fissura labial, pé torto, anencefalia, meningomielocle, deslocamento do quadril e estenose pilórica ocorrem, individualmente, com frequência de 0,5-2 por 1.000 em populações caucasóides. Em conjunto, essas anomalias são responsáveis por pouco menos da metade dos defeitos primários isolados, observados na primeira infância. Estão presentes em irmãos de crianças afetadas — quando ambos os genitores são normais — em uma frequência de 2-5%. Também são encontradas, mais comumente, entre parentes do que na população geral. O aumento na incidência não é induzido ambientalmente, pois a frequência dessas anormalidades em gêmeos monozigóticos é 4-8 vezes mais alta do que a verificada em gêmeos dizigóticos e outros irmãos. A incidência mais elevada em gêmeos monozigóticos é denominada concordância.

O sexo ainda desempenha um papel na herança poligênica. Certas condições parecem ser transmitidas por esse tipo de herança, com maior frequência pela mãe que é afetada do que pelo pai afetado. A fissura labial ocorre em 6% da prole de mulheres com fissura labial, o que pode ser comparado com a frequência de 2,8% da prole de homens com fissura labial.

Acredita-se que diversas variações raciais nas doenças sejam transmitidas por herança poligênica, tornando o contexto racial um determinante de quão suscetível um indivíduo será a um defeito particular. Além disso, como regra geral, quanto mais grave for um defeito, maior será a probabilidade de que ele ocorra nos irmãos subsequentes. Assim, irmãos de crianças com fissura labial bilateral têm maior probabilidade de ter esse defeito do que irmãos de crianças com fenda labial unilateral.

É indubitável que o ambiente desempenha um papel na herança poligênica, pois as variações sazonais alteram alguns defeitos e sua taxa de ocorrência, de país para país, em populações semelhantes.

EPIGENÉTICA

A epigenética é a regulação da expressão gênica não codificada na sequência nucleotídica do gene. A expressão gênica pode ser ligada ou desligada por metilação do DNA ou modificação das histonas (metilação, acetilação, fosforilação, ubiquitinação ou ribosilação do ADP). A epigenética pode ser herdada, subsequentemente, por seus descendentes.

► Impressão genômica

A impressão genômica é um processo epigenético pelo qual os genomas masculino e feminino são expressos diferentemente. A marca da impressão nos genes se dá por metilação do DNA ou

por modificação das histonas. Os padrões de impressão são diferentes de acordo com a origem parental dos genes. As impressões genômicas são apagadas nas células germinativas primordiais e restabelecidas novamente durante a gametogênese. O processo de impressão é completado na época do ciclo de formação das espermatídes nos homens e na ovulação de oócitos em metáfase II nas mulheres. Os genes que sofrem essa impressão sobrevivem às ondas gerais de desmetilação e remetilação do DNA durante o desenvolvimento embrionário inicial. Nas crianças normais, um conjunto de cromossomos é derivado do pai e o outro, da mãe. Se ambos os conjuntos de cromossomos forem somente de um genitor, a expressão do gene que sofreu a impressão não será equilibrada. A síndrome de Prader-Willi e a síndrome de Angelman são exemplos de distúrbios de impressão genômica. Na síndrome de Prader-Willi, ambas as regiões cromossômicas 15q13 são do pai, enquanto na síndrome de Angelman ambas as regiões 15q13 são da mãe.

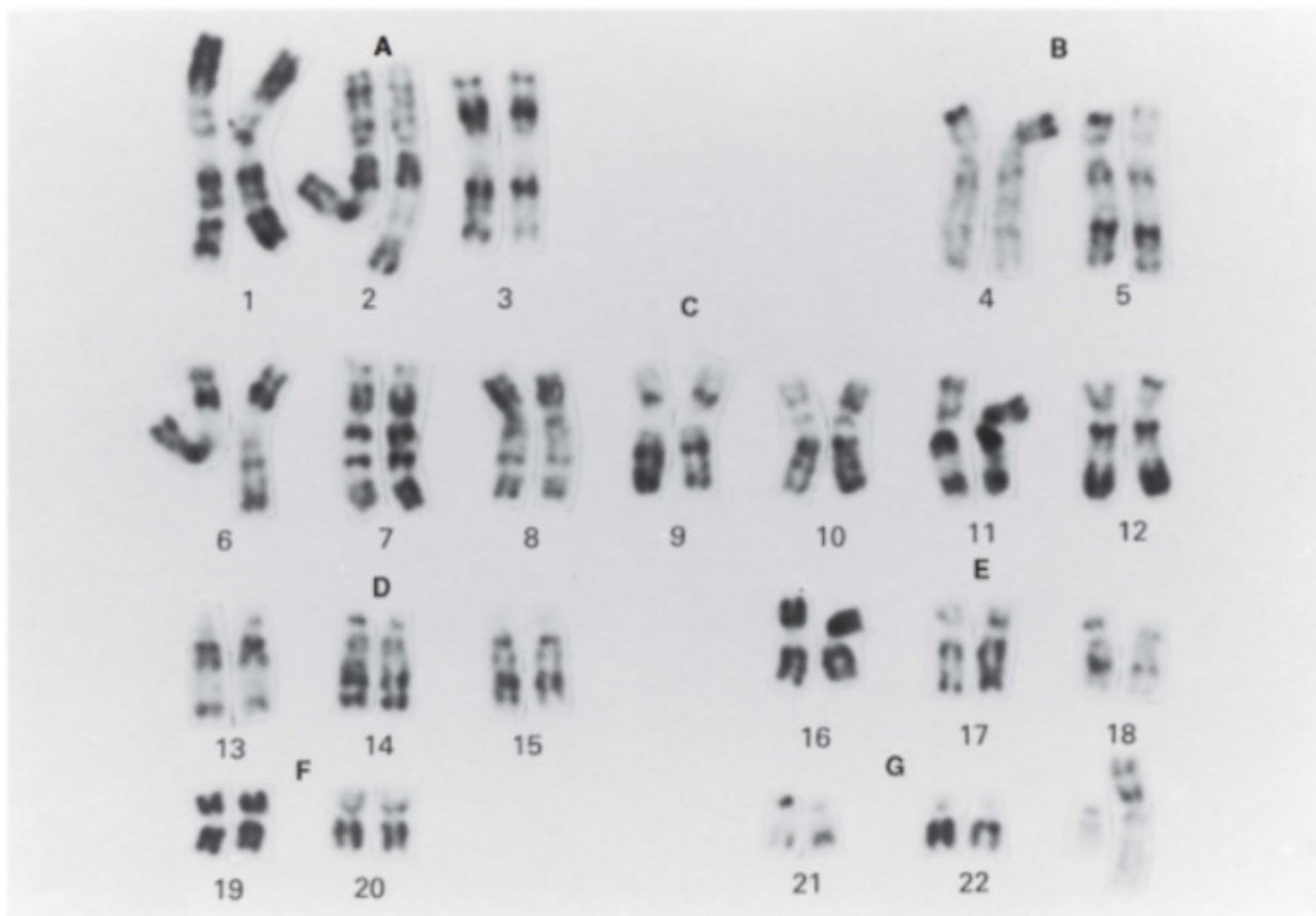
CITOGENÉTICA

1. Identificação dos cromossomos

Em 1960, 1963, 1965 e 1971, foram realizados encontros internacionais em Denver, Londres, Chicago e Paris, respectivamente, com o propósito de padronizar a nomenclatura dos cromossomos humanos. Esses encontros resultaram na decisão de que todos os pares autossômicos devem ser numerados em ordem decrescente de tamanho, do 1 ao 22. Os autossomos são divididos em grupos, com base em sua morfologia, e esses grupos são denominados pelas letras A a G. Desse modo, o grupo A abrange os pares 1-3; o grupo B, os pares 4-5; o grupo C, os pares 6-12; o grupo D, os pares 13-15; o grupo E, os pares 16-18; o grupo F, os pares 19-20; e o grupo G, os pares 21-22. Os cromossomos sexuais são denominados X e Y, o cromossomo X sendo similar em tamanho e morfologia ao par 7 e, por isso, sendo frequentemente incluído no grupo C (C-X), e o cromossomo Y sendo semelhante em morfologia e tamanho ao grupo G (G-Y) (Fig. 3-1).

O braço curto de um cromossomo é denominado p e o braço longo, q. Se ocorrer uma translocação em que o braço curto de um cromossomo é adicionado a outro cromossomo, escreve-se p+; se o braço curto é perdido, escreve-se p-. O mesmo pode ser dito em relação ao braço longo (q+ e q-).

É impossível separar vários pares cromossômicos com base estritamente em sua morfologia, pois as variações morfológicas são demasiadamente pequenas. No entanto, há outros meios de se identificar cada par cromossômico no cariótipo. O primeiro é a incorporação de ³H-timidina, conhecida como a técnica autorradiográfica. Esse procedimento envolve a incorporação de timidina radioativa a células em crescimento na cultura de tecido pouco antes de serem coletadas. As células que estão replicando ativamente seu DNA captam a timidina radioativa, e os cromossomos demonstram áreas de atividade. Cada cromossomo deverá incorporar a timidina em um padrão diferente, e diversos cromossomos poderão, portanto, ser identificados por seu padrão de marcação. Todavia, com esse método não é possível identificar-se cada cromossomo, ainda que seja possível identificar-se cromossomos envolvidos em condições patológicas, por



▲ **Figura 3-1** Cariótipo de um homem normal, mostrando bandeamento R.

exemplo, a trissomia D (ou síndrome de PATAU), e a síndrome de Down.

Técnicas de coloração inovadoras possibilitaram a identificação individual dos cromossomos no cariótipo e a detecção de pequenas anomalias que, com os antigos métodos, passariam despercebidas ao observador. Essas técnicas envolvem a identificação do bandeamento cromossômico por meio de diversas técnicas de coloração, às vezes com pré-digestão com agentes proteolíticos. Algumas técnicas de uso mais comum são as seguintes:

Bandeamento Q: Esfregaços cromossômicos fixados são corados sem pré-tratamento algum, usando quinacrina mostarda, quinacrina ou outros corantes fluorescentes, e observados ao microscópio de fluorescência.

Bandeamento G: As preparações são incubadas em uma variedade de soluções salinas, usando qualquer um de vários pré-tratamentos e corando com corante Giemsa.

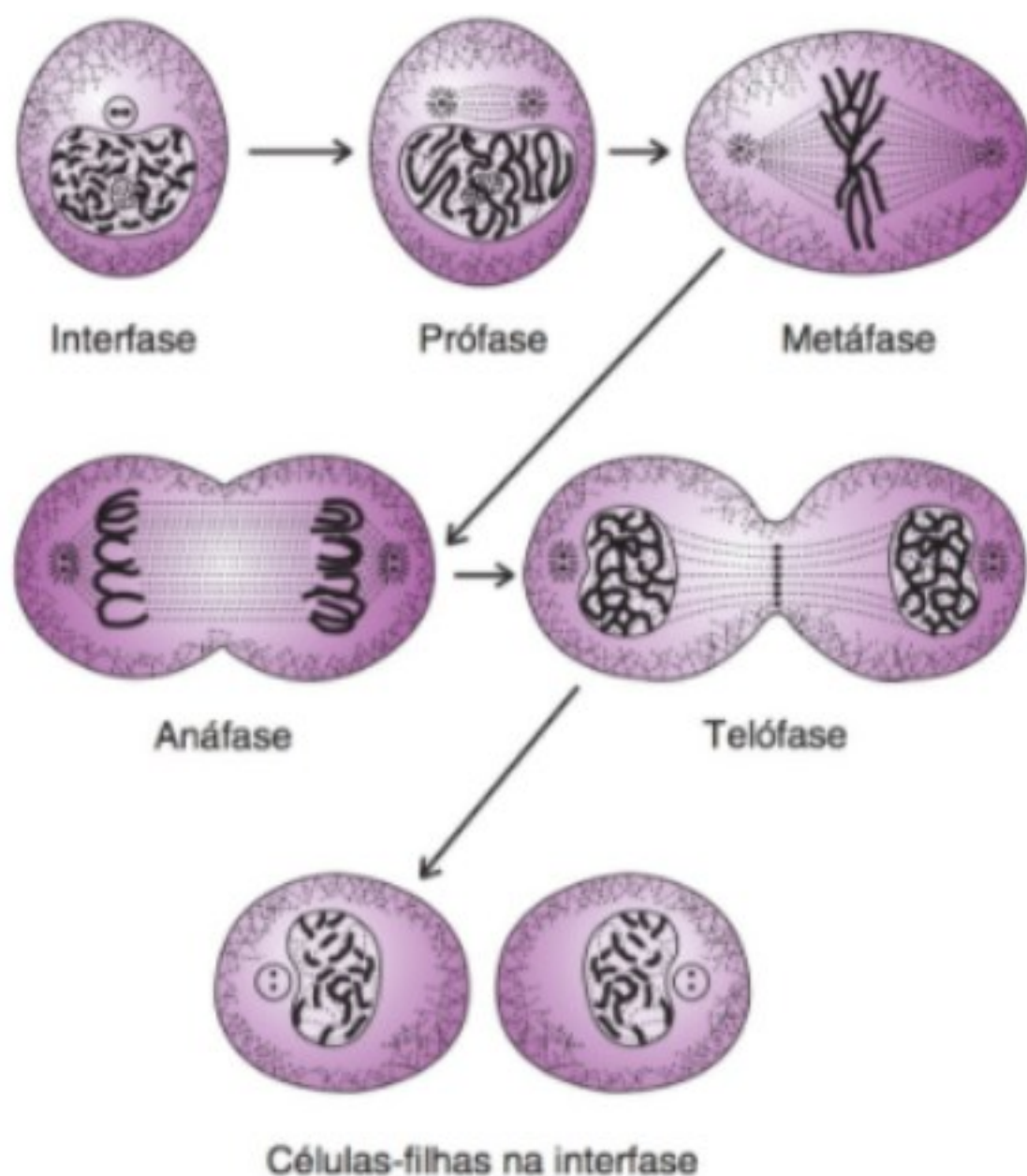
Bandeamento R: As preparações são incubadas em soluções-tampão a altas temperaturas ou em pH especial, sendo coradas com corante Giemsa. Esse processo produz as bandas inversas (ou reversas) do bandeamento G (Fig. 3-1).

Bandeamento C: As preparações são aquecidas em solução salina a temperaturas pouco inferiores a de ebulição, ou tratadas com certas soluções alcalinas e depois coradas com corante de Giemsa. Esse processo causa o desenvolvimento de bandas espessas na região dos centrômeros.

2. Divisão celular

Cada célula do organismo passa por fases sucessivas em seu ciclo vital. Como um ponto de referência, a divisão celular pode ser considerada o início de um ciclo. Após a divisão, a primeira fase, que é bastante longa, mas depende da rapidez com que uma determinada célula está se multiplicando, é denominada período G_1 . Durante esse período, a célula está ocupada, principalmente, com o desempenho de suas funções. Em seguida, ocorre o período S, ou período de síntese de DNA. A seguir, há uma fase algo mais curta, o período G_2 , durante o qual se completa a síntese de DNA e se inicia a replicação dos cromossomos. Seguindo, vem a fase M, quando ocorre a divisão celular.

As células somáticas sofrem divisão por um processo conhecido como **mitose** (Fig. 3-2). Esse tipo de divisão é dividido em quatro fases. A primeira é a **prófase**, em que os filamentos cromossômicos se encurtam, se espessam e se tornam visíveis. Nesse momento, os cromossomos podem ser observados como compostos de duas longas fitas paralelas espiralizadas, reciprocamente adjacentes e contendo uma estrutura pequena e evidente, conhecida como o **centrômero**. À medida que a prófase continua, as fitas continuam a se espiralizar e podem ser reconhecidas como cromátides. No fim da prófase, a membrana nuclear desaparece, e se inicia a **metáfase**. Essa fase é introduzida pela formação de um fuso e o alinhamento dos cromossomos em pares sobre o fuso. Após essa fase, ocorre a **anáfase**, período em que o centrômero se divide e cada cromátide-filha vai para



▲ **Figura 3-2** Mitose de uma célula somática.

um dos polos do fuso. Segue-se, então, a **telófase**, quando o fuso desaparece e o citoplasma celular se divide. Agora, se forma a membrana nuclear, e a mitose está terminada. Cada célula-filha recebeu material cromossômico quantitativa e qualitativamente idêntico ao da célula parental. Uma vez que cada célula contém dois cromossomos de cada par e um total de 46 cromossomos, a célula é considerada **diploide**. Raramente, ocorre um erro no fuso e, em vez de os cromossomos se dividirem, com idênticas cromátides indo para cada célula-filha, vai uma cromátide extra para uma célula-filha, e a outra célula-filha fica sem esse membro cromossômico específico. Após o término da divisão celular, isso leva a um estado trissômico (uma dose extra desse cromossomo) em uma célula-filha, e a um estado monossômico (falta de uma dose do cromossomo em questão) na outra célula-filha. Qualquer cromossomo do cariótipo pode estar envolvido nesse processo, que é conhecido como não disjunção mitótica. Se essas células se desenvolverem e produzirem a própria progênie, uma nova linhagem celular se estabelece no indivíduo, que, então, terá mais de uma linhagem celular e será conhecido como **mosaico**. Têm ocorrido várias combinações e permutações nos humanos.

As células germinativas sofrem divisão para a produção de óvulos (ou ovócitos) e espermatozoides, por meio de um processo denominado **meiose**. Na mulher, esse processo é conhecido como **ovogênese** (ou **oogênese**), e no homem, como **espermato gênese**. O processo que produz o ovócito e o espermatozoide para a fertilização reduz, essencialmente, o número de cromossomos de 46 para 23 e modifica a célula diploide normal para uma célula aneuploide, ou seja, uma célula que tem somente um membro de cada par cromossômico. Após a fertilização e a fusão dos dois pronúcleos, é restabelecido o estado diploide.

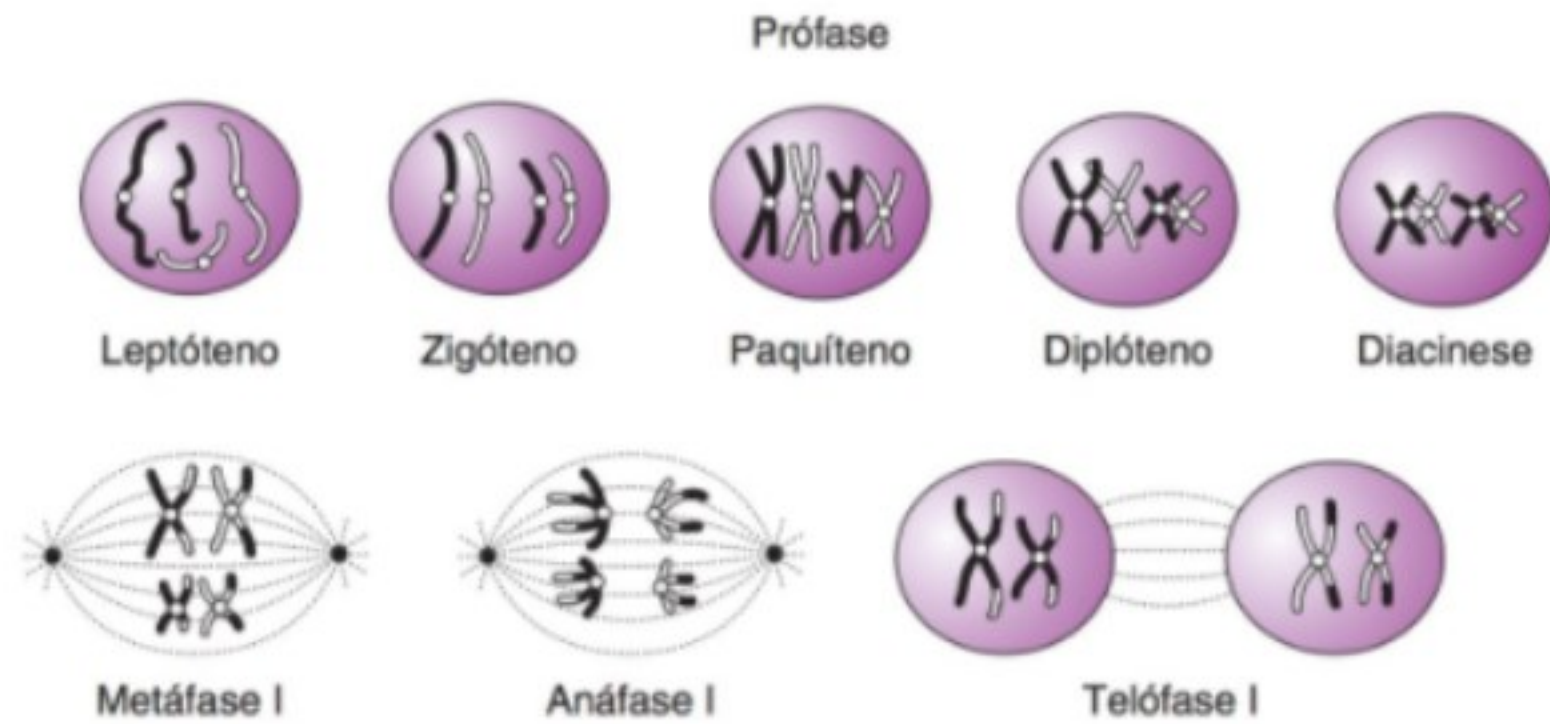
A meiose pode ser dividida em várias fases (Fig. 3-3). A primeira é a **prófase I**. A prófase inicial é conhecida como **leptóteno**, subfase durante a qual a cromatina se condensa e se torna visível como uma estrutura filiforme alongada e única. Essa subfase é seguida pelo **zigóteno**, em que os cromossomos filiformes individuais migram para a placa equatorial do núcleo. Nessa subfase, os cromossomos homólogos se dispõem mutuamente próximos, formando os **bivalentes**, que trocam materiais em diversos pontos, conhecidos como **sinapses**. Desse modo, o material genético localizado em um membro de um par é trocado pelo material similar localizado no outro membro do par. A seguir, vem a subfase **paquíteno**, em que os cromossomos se contraem, tornando-se mais curtos e mais espessos. Durante essa subfase, cada cromossomo divide-se longitudinalmente em duas cromátides unidas no centrômero. Assim, o bivalente agora é uma estrutura composta de quatro cromátides muito próximas, conhecida como **tétrade**. No paquíteno, a célula humana apresenta 23 tétrades. Essa subfase é seguida pela de **diplóteno**, em que os cromossomos do bivalente se mantêm juntos somente em certos pontos, chamados pontes ou quiasmas; são nesses pontos que ocorre a permutação ou sobre cruzamento (*crossover*). As cromátides-irmãs são unidas no centrômero, portanto a permutação só pode acontecer entre as cromátides de cromossomos homólogos, e não entre cromátides-irmãs idênticas. No caso dos homens, os cromossomos X e Y não são envolvidos na permutação. Essa subfase é seguida pela última subfase da prófase, conhecida como **diacinese**. Aqui, os bivalentes se contraem, e os quiasmas se movem para as extremidades do cromossomo. Os cromossomos homólogos se separam, e a membrana nuclear desaparece. Esse é o final da prófase I.

Segue-se a **metáfase I**. Nesse momento, os bivalentes estão muito contraídos e se alinham ao longo da placa equatorial da célula. Os cromossomos paternos e maternos alinham-se ao acaso. Essa fase é, então, seguida pelas **anáfase I** e **telófase I**, que são muito semelhantes aos eventos correspondentes na mitose. A diferença, no entanto, é que, na meiose, são os cromossomos homólogos do par bivalente que se separam, e não as cromátides-irmãs. Ocorrendo a separação dos bivalentes homólogos, vai cada um para um polo do fuso, e em seguida acontece a telófase I, quando são formadas duas células-filhas.

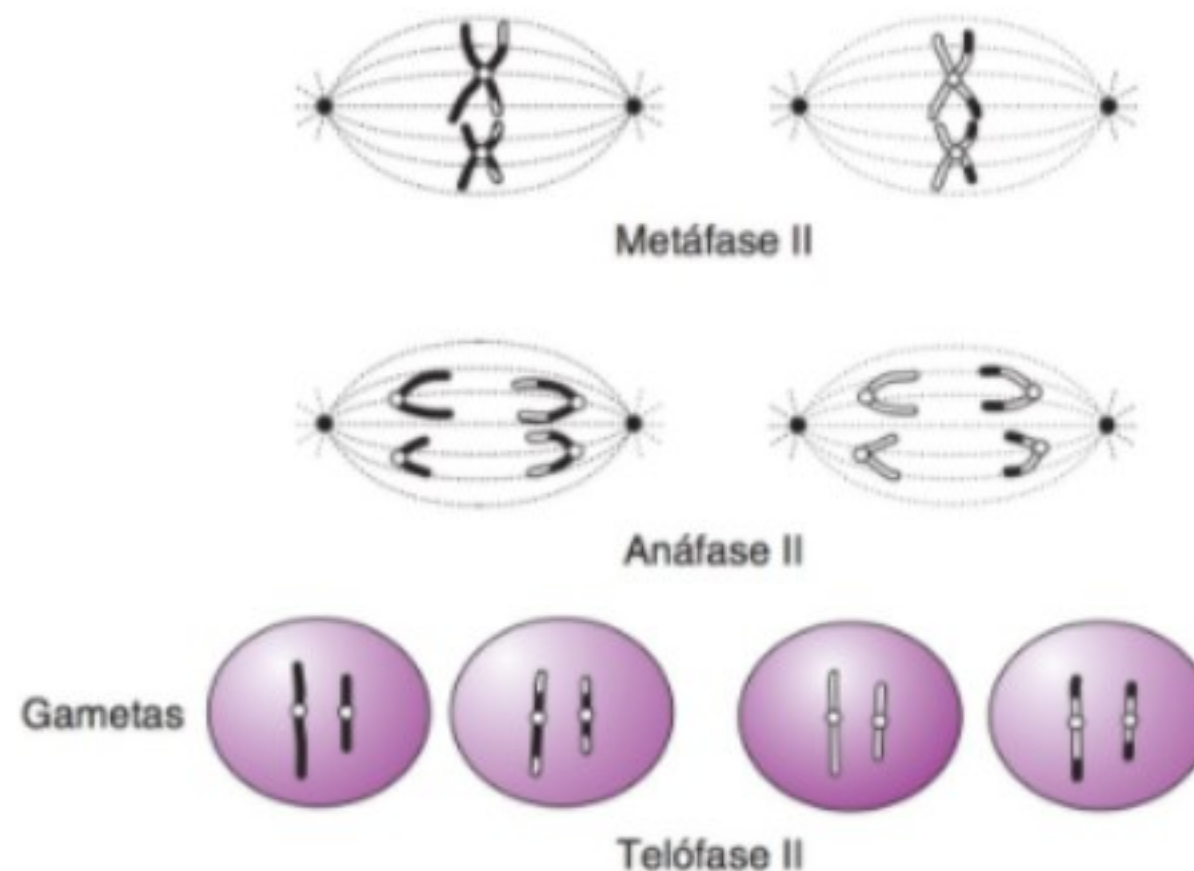
A seguir, ocorrem a metáfase, a anáfase e a telófase da meiose II. Um novo fuso se forma na metáfase II, os cromossomos se alinham ao longo da placa equatorial e, quando ocorre a anáfase II, as cromátides se separam, cada uma indo para uma célula-filha. Isso representa uma divisão verdadeira do centrômero. Depois, acontece a telófase II, com a reconstituição da membrana nuclear e divisão celular final, com um número haploide de cromossomos presente em cada célula-filha (Fig. 3-3). No caso da espermatogênese, as duas células-filhas são semelhantes, formando dois espermatozoides separados. No caso da ovogênese, somente um ovócito/óvulo é produzido, uma vez que o material nuclear das outras células-filhas está presente e intacto, mas com pouquíssimo citoplasma, formando o que é conhecido como **corpúsculos polares**. Um corpúsculo polar é formado ao fim da meiose I, e outro ao fim da meiose II. Desse modo, cada espermatogônia origina 4 espermatozoides ao fim da meiose, enquanto cada ovogônia origina 1 ovócito/óvulo e 2 corpúsculos polares.

A não disjunção também pode ocorrer na meiose. Quando isso acontece, ambos os membros de um par cromossômico

PRIMEIRA DIVISÃO MEIÓTICA



PRIMEIRA DIVISÃO MEIÓTICA



▲ **Figura 3-3** Meiose em humanos.

vão para uma célula-filha, e nenhum para a outra. Se a célula-filha que recebe todo o par é o ovócito/óvulo, e esse é fecundado, ocorrerá uma dose tripla, ou trissomia, do cromossomo. Se a célula-filha que não recebe membro algum do par cromossômico for fecundada, resultará um estado monossômico. No caso dos autossomos, isso é letal, e um aborto muito precoce irá ocorrer. No caso dos cromossomos sexuais, essa condição pode não ser letal, existindo exemplos de trissomia e monossomia em humanos. Qualquer par cromossômico pode estar envolvido em condições trissômicas ou monossômicas.

3. Anormalidades na morfologia e no número de cromossomos

Como já foi referido, a não disjunção pode dar origem a condições trissômicas. Nesses casos, a morfologia do cromossomo não é afetada, mas o número de cromossomos sim. Ainda assim,

as quebras e os rearranjos dos cromossomos podem ter resultados diversos. Se dois cromossomos sofrerem quebras e trocarem material cromatínico entre eles, resultarão dois cromossomos morfologicamente novos, conhecidos como **translocações**. Se ocorrer uma quebra em um cromossomo, e o fragmento for perdido, resulta uma **deleção**. Se essa deleção impedir a sobrevivência da célula, a condição pode ser letal. Todavia, foram identificados vários exemplos de cromossomos deletados em indivíduos que sobreviveram. Se acontecer uma quebra em ambas as extremidades de um cromossomo e este cicatrizar mediante fusão das duas extremidades, está formado um cromossomo em anel. Já foram observados exemplos clínicos desse tipo em todos os cromossomos do cariótipo, geralmente mostrando uma variedade de anormalidades fenotípicas.

Às vezes, um cromossomo se separa por divisão em plano horizontal do centrômero, em vez de vertical. Isso deixa cada célula-filha com dose dupla de um dos braços cromossômicos.

Assim, uma célula-filha recebe ambos os braços longos e a outra, ambos os braços curtos do cromossomo. Esse cromossomo é denominado **isocromossomo**, e o indivíduo é essencialmente trissômico para um braço e monossômico para o outro braço do cromossomo, sendo observados exemplos dessa anormalidade em humanos.

Outra anomalia reconhecida é a ocorrência de duas quebras no cromossomo, com rotação em 180° do fragmento central. Desse modo, o realinhamento possibilita uma mudança na morfologia do cromossomo, ainda que o número original de genes seja preservado. Essa anormalidade é denominada **inversão**. Na meiose, contudo, o cromossomo tem dificuldade para formar quiasmas, ocorrendo, então, rearranjos anormais que levam a duplicações e perdas parciais do material cromatínico que podem levar a diversas anomalias estranhas. Se o centrômero estiver envolvido na inversão, a condição é chamada **inversão pericêntrica**.

Raramente, as quebras ocorrem em dois cromossomos, e um segmento de um cromossomo quebrado é inserido no outro cromossomo, resultando em um cromossomo grosseiramente anormal. Essa anormalidade é conhecida como **inserção** e geralmente acarreta grande anomalias na meiose.

4. Métodos de estudo

► **Corpúsculo de cromatina sexual (cromatina X ou corpúsculo de Barr)**

O corpúsculo de cromatina X foi observado, primeiramente, nos núcleos de células nervosas de uma gata, na década de 1949, por Barr e Bertram, e desde então se considera que esse corpúsculo é o cromossomo X contraído e não funcional (ou inativo). Como regra, somente um cromossomo X funciona em uma célula em um dado momento. Os outros cromossomos X presentes nessa célula são vistos como corpúsculos de cromatina X em um núcleo em repouso. Assim, se o número de cromossomos X for conhecido, pode-se prever que o número de corpúsculos de cromatina X, ou corpúsculos de Barr, será igual ao número de cromossomos X menos 1. Se for feita a contagem de corpúsculos de Barr, o número de cromossomos X pode ser determinado adicionando 1 a essa contagem.

► **Bastões nos leucócitos polimorfonucleares**

Foi demonstrado que pequenas evaginações dos lobos dos núcleos de leucócitos polimorfonucleares de mulheres são corpúsculos de cromatina X nessa célula particular. Portanto, podem ser usadas preparações de leucócitos para a detecção de corpúsculos de cromatina X, do mesmo modo como são utilizadas as células bucais.

► **Contagem de cromossomos**

Na análise cariotípica de um paciente, a prática comum é fazer a contagem de 20-50 esfregaços cromossômicos para a obtenção do número de cromossomos. O objetivo dessa prática é

determinar se existe mosaicismo, pois, se existir um padrão de mosaico, haverá no mínimo duas linhagens celulares de contagens diferentes. São obtidas fotografias de esfregaços representativos, e os cariótipos são construídos de tal modo que se possa estudar a morfologia de cada cromossomo.

► **Técnicas de bandeamento**

Como foi descrito previamente, após um pré-tratamento apropriado, é possível colorir os esfregaços metafásicos com corantes especiais e construir um cariótipo que demonstre os padrões de ligação de cada cromossomo. Dessa maneira, é possível identificar seguramente cada cromossomo do cariótipo. Isso é valioso com os problemas de translocações e condições trissômicas. Outra utilização depende do fato de que a maior parte do braço longo do cromossomo Y é heterocromática e cora profundamente com corantes fluorescentes. Assim, o cromossomo Y pode ser identificado de relance, mesmo no núcleo em repouso.

GENÉTICA APLICADA E TERATOLOGIA

1. Cromossomos e aborto espontâneo

Uma abordagem inteiramente nova aos problemas de biologia reprodutiva tornou-se disponível com o advento de técnicas citológicas e de cultura de tecidos, possibilitando o cultivo de células de qualquer tecido corporal e a produção de cariótipos que pudessem ser analisados. No início da década de 1960, pesquisadores de muitos laboratórios começaram a estudar os cromossomos de abortos espontâneos e demonstraram que, quanto mais precoce fosse o aborto espontâneo, maior seria a probabilidade de que fosse causado por uma anormalidade cromossômica. Atualmente, sabe-se que, em abortos espontâneos ocorridos nas 8 semanas iniciais do desenvolvimento, os embriões têm aproximadamente 50% de incidência de anomalias cromossômicas.

Dos abortos que são anormais, cerca da metade é trissômica, sugerindo um erro de não disjunção meiótica, e entre os abortos trissômicos um terço tem trissomia do 16. Embora essa anormalidade não ocorra em nativos, aparentemente é um problema frequente em abortos. O cariótipo 45,X ocorre em quase 25% dos abortos cromossomicamente anormais. Esse cariótipo ocorre 24 vezes mais frequentemente em abortos do que em nativos, um fato que ressalta sua natureza letal. Mais de 15% dos abortos cromossomicamente anormais têm poliploidia (triploidia ou tetraploidia). Essas condições letais são observadas somente em abortos, exceto em circunstâncias extremamente raras, e são devidas a vários acidentes, incluindo a fertilização dupla e vários erros meióticos. Finalmente, um pequeno número de abortos cromossomicamente anormais tem translocações não balanceadas e outras anomalias.

► **Perda recorrente de gestações**

Os casais que experimentam abortamento recorrente, definido como dois ou mais abortos espontâneos, constituem cerca de

0,5% da população. Diversos pesquisadores estudaram grupos desses casais, com o uso de técnicas de ligação, e constataram que 10-25% têm uma anomalia cromossômica, seja no parceiro masculino ou no feminino. Os cariótipos aí observados são 47,XXX, 47,XYY e vários portadores de translocação balanceada. Os que apresentam anormalidades dos cromossomos sexuais demonstram, frequentemente, outros eventos não disjuncionais. Desse modo, as anomalias cromossômicas consistem na principal causa de aborto habitual, portanto, a incorporação da avaliação genética ao exame diagnóstico minucioso é potencialmente produtiva.

Lippman-Hand e Bekemans revisaram a literatura mundial e estudaram a incidência de portadores de translocação balanceada entre 177 casais que tiveram dois ou mais abortos espontâneos. Seus estudos sugerem que, em 2-3% dos casais que sofrem perda fetal precoce, um dos parceiros deve ter translocações balanceadas. Essa porcentagem não aumenta acentuadamente quando ocorrem mais de dois abortos. As mulheres apresentavam incidência um pouco mais alta de translocações balanceadas do que os homens.

2. Distúrbios cromossômicos

Esta seção é dedicada a uma breve discussão de várias anormalidades autossômicas já diagnosticadas e resumidas no Quadro 3-5. São representadas como síndromes, com alguns dos seus sinais típicos. Em geral, a monossomia autossômica é tão letal que a perda total de um cromossomo raramente é vista em um indivíduo nativo. Até o presente, foram relatados somente alguns casos de monossomia 21-22, o que comprova a raridade desse distúrbio. A trissomia pode ocorrer com qualquer cromossomo. As três condições trissômicas mais comuns observadas em nativos são as trissomias 13, 18 e 21. A trissomia de vários cromossomos do grupo C tem sido descrita esporadicamente, sendo relatada com maior frequência a trissomia 8. Geralmente, é considerado que a trissomia de outros cromossomos deva ser letal, pois ocorre somente em abortos, não em indivíduos vivos. Até o momento, têm sido observadas em abortos as trissomias de todos os autossomos, com exceção apenas do cromossomo 1.

As translocações podem ocorrer entre quaisquer dois cromossomos do cariótipo, podendo-se observar uma variedade de expressões fenotípicas, após uso de técnicas comuns. Na síndrome de Down, são identificados três padrões diferentes de translocação: 15/21, 21/21 e 21/22.

As deleções ainda podem ocorrer em qualquer cromossomo do cariótipo e podem ser ocasionadas por uma translocação seguida de um rearranjo meiótico, que leva à perda de material cromatínico, ou pela simples perda desse material após uma quebra cromossômica. Alguns padrões de deleções mais comuns estão listados no Quadro 3-5.

A anomalia mais frequente relacionada com uma anormalidade cromossômica é a síndrome de Down, que serve como um modelo interessante para a discussão de distúrbios autossômicos. A trissomia 21 é a forma mais comum, sendo responsável por aproximadamente 95% dos pacientes com síndrome de Down. Há uma correlação positiva entre a frequência de síndrome de Down e a idade materna. Os bebês com essa

síndrome nascem, mais frequentemente, de mães adolescentes e ainda com maior frequência de mães com mais de 35 anos. Embora a causa desses resultados não seja inteiramente clara, pode ser que, pelo menos em mulheres mais idosas, o ovócito/óvulo esteja presente na prófase da Meiose I desde a vida fetal e, à medida que o ovócito/óvulo envelhece, haja uma tendência maior para ocorrer não disjunção, causando a trissomia. Uma segunda teoria é a de que os hábitos copuladores são mais irregulares nas mães muito jovens e nas mais idosas, e isso pode acarretar aumento na incidência de fertilização de ovócitos/óvulos mais antigos. Essa teoria sustenta que esses ovócitos/óvulos talvez sejam mais suscetíveis a sofrer não disjunção ou aceitar espermatozoides anormais. Seja como for, a incidência de síndrome de Down na população geral é aproximadamente 1 em 600 partos, e na idade de 40 anos, cerca de 1 em 100 partos. Na idade de 45 anos, a incidência dessa síndrome está em torno de 1 em 40 partos (Quadro 3-6). Os restantes 5% de pacientes com síndrome de Down resultam de translocações, entre as quais a mais comum é a 15/21, mas também com exemplos observados de translocações 21/21 e 21/22. No caso da translocação 15/21, a probabilidade de recorrência em uma gestação posterior é, teoricamente, de 25%. Na prática, é observada uma frequência de 10%, se a mãe for a portadora da translocação. Quando o pai é o portador, as probabilidades são menores, porque talvez haja seleção contra o espermatozoide que carrega tanto a translocação 15/21 como o cromossomo 21 normal. No caso da translocação 21/21, não há chance de formação de uma criança normal, porque o(a) portador(a) contribuirá com ambos os cromossomos 21 ou com nenhum deles, e, depois da fertilização, produzirá um bebê com monossomia 21 ou com trissomia 21. Com relação à translocação 21/22, a probabilidade de ser produzido um bebê com síndrome de Down é de 1 em 2.

Em geral, ocorrem outros estados trissômicos com maior frequência em mulheres mais idosas, e quanto maior for o tamanho do cromossomo envolvido, mais grave será a síndrome. Uma vez que a trissomia 21 envolve o menor cromossomo do cariótipo, os problemas fenotípicos da síndrome de Down são os menos graves, podendo-se prever uma expectativa de vida moderada. No entanto, até esses indivíduos serão bastante anormais, devido à deficiência mental e aos defeitos em outros sistemas orgânicos. A expectativa média de vida de pacientes com síndrome de Down é muito inferior à da população geral.

3. Diagnóstico pré-natal

Atualmente, o uso mais comum para a genética aplicada em obstetria e ginecologia é no aconselhamento, rastreamento e diagnóstico pré-natal. O diagnóstico pré-natal começou a ser utilizado no ano de 1977, com a descoberta do significado da alfafetoproteína sérica (AFP). O United Kingdom Collaboration constatou que a AFP elevada no soro materno coletado entre 16 e 18 semanas de gestação estava correlacionada com o aumento da incidência de defeitos do tubo neural (DTNs). Desde aquela época, realizaram-se muitas pesquisas com o intuito de aperfeiçoamento técnico. Atualmente, pode-se fazer o rastreamento não apenas para os DTNs, mas também para as trissomias 21 e 18. Além disso, podem ser identificadas pré-natalmente doenças como a fibrose cística, a doença das células

Quadro 3-5 Distúrbios autossômicos

Tipo	Sinonímia	Sinais
Monossomia		
Monossomia 21-22		Deficiência mental moderada, inclinação antimongolóide dos olhos, narinas alargadas, boca pequena, orelhas de baixa implantação, mãos em forma de pá
Trissomia		
Trissomia 13	Trissomia D; a síndrome "D ₁ "; [síndrome de Patau]	Deficiência mental grave, doença cardíaca congênita (77%), polidactilia, malformações cerebrais (especialmente aplasia dos bulbos olfatórios), defeitos oculares, orelhas de baixa implantação, fissura labial e palatina, baixo peso ao nascer; padrões dermatoglíficos característicos.
Trissomia 18	Trissomia E; a síndrome "E"; síndrome de Edwards	Deficiência mental grave, crânio longo e estreito com occipício proeminente, doença cardíaca congênita, deformidades de flexão dos dedos, fendas palpebrais estreitas, orelhas de baixa implantação, fissura labial e palatina; baixo peso ao nascer; padrões dermatoglíficos característicos.
Trissomia 21	Síndrome de Down	Deficiência mental, braquicefalia, pregas epicânticas proeminentes. Manchas de Brushfield, ponte nasal pouco desenvolvida, doença cardíaca congênita, hipotonia, hiper mobilidade das articulações, padrões dermatoglíficos característicos.
Translocações		
15/21	Síndrome de Down	Iguais aos da trissomia 21.
21/21	Síndrome de Down	Iguais aos da trissomia 21.
21/22	Síndrome de Down	Iguais aos da trissomia 21
Deleções		
Braço curto do cromossomo 4 (4p-)	Síndrome de Wolf	Grave deficiência mental e de crescimento, defeitos na linha média do escalpo, convulsões, deformidade da íris, nariz em bico de ave, hipospadias.
Braço curto do cromossomo 5 (5p-)	Síndrome Cri-du-chat	Microcefalia, choro semelhante ao miado do gato, hipertelorismo com epicanto, orelhas de baixa implantação, micrognatia, baixo peso ao nascer; padrões dermatoglíficos anormais.
Braço longo do cromossomo 13 (13q-)	...	Microcefalia, deficiência psicomotora, defeitos nos olhos e nas orelhas, polegares hipoplásicos ou ausentes.
Braço curto do cromossomo 18 (18p-)	...	Deficiência mental grave, hipertelorismo, orelhas de baixa implantação, deformidades de flexão das mãos.
Braço longo do cromossomo 18 (18q-)	...	Deficiência mental grave, microcefalia, hipotonia, doença cardíaca congênita, depressões (covinhas) acentuadas nos cotovelos, ombros e joelhos.
Braço longo do cromossomo 21 (21q-)	...	Associados com leucemia mielogênica crônica.

falciformes e a doença de Huntington, assim como vários erros metabólicos hereditários e outros distúrbios genéticos.

► Doenças do tubo neural

A maioria das doenças do tubo neural, como, por exemplo, a anencefalia, a espinha bífida e a meningomielocoele, é associada ao padrão da herança multifatorial. A frequência de sua ocorrência varia nas diferentes populações (p. ex., taxas tão altas como 10/1.000 nascimentos na Irlanda e tão baixas como 0,8/1.000 nascimentos na região Oeste dos EUA). Noventa por cento são de casos-índices, isto é, ocorrem espontaneamente, sem ocorrência

prévia em uma família. Em geral, se um casal tiver um filho com uma anomalia dessas, a probabilidade de vir a ter outra criança afetada é de 2-5%. Se o mesmo casal tiver dois filhos afetados, o risco pode chegar a 10%. No entanto, devem ser consideradas, ainda, outras possibilidades diagnósticas, que envolvam diferentes modos de herança. Os irmãos também correm maiores riscos de terem filhos afetados, com o maior risco sendo para a prole feminina das irmãs, e o menor risco para a prole masculina dos irmãos. O rastreamento do soro materno é disponível, atualmente, para todas as gestantes, entre 16 e 20 semanas de gravidez. Se for observado um aumento de 2,5 desvios padrões, ou mais, acima da média, deve ser feita uma amniocentese para AFP e um exame

Quadro 3-6 Estimativas das taxas (por 1.000) de anormalidades cromossômicas em nativos no intervalo de um ano

Idade materna	Síndrome de Down	Síndrome de Edwards (trissomia 18)	Síndrome de Patau (trissomia 13)	XXY	XYY	Genótipo de Síndrome de Turner	Outra anormalidade clinicamente significativa ¹	Total ²
< 15	1,0 ³	< 0,1 ³	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	2,2
15	1,0 ³	< 0,1 ³	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	2,1
16	0,9 ³	< 0,1 ³	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	
17	0,8 ³	< 0,1 ³	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	2,0
18	0,7 ³	< 0,1 ³	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	1,9
19	0,6 ³	< 0,1 ³	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	1,8
20	0,5-0,7	< 0,1-0,1	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	1,9
21	0,5-0,7	< 0,1-0,1	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	1,9
22	0,6-0,8	< 0,1-0,1	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	2,0
23	0,6-0,8	< 0,1-0,1	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	2,0
24	0,7-0,9	< 0,1-0,1	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	2,1
25	0,7-0,9	< 0,1-0,1	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	2,1
26	0,7-1,0	< 0,1-0,1	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	2,1
27	0,8-1,0	0,1-0,2	< 0,1-0,1	0,4	0,5	< 0,1	0,2	2,2
28	0,8-1,1	0,1-0,2	< 0,1-0,2	0,4	0,5	< 0,1	0,2	2,3
29	0,8-1,2	0,1-0,2	< 0,1-0,2	0,5	0,5	< 0,1	0,2	2,4
30	0,9-1,2	0,1-0,2	< 0,1-0,2	0,5	0,5	< 0,1	0,2	2,6
31	0,9-1,3	0,1-0,2	< 0,1-0,2	0,5	0,5	< 0,1	0,2	2,6
32	1,1-1,5	0,1-0,2	0,1-0,2	0,6	0,5	< 0,1	0,2	3,1
33	1,4-1,9	0,1-0,3	0,1-0,2	0,7	0,5	< 0,1	0,2	3,5
34	1,9-2,4	0,2-0,4	0,1-0,3	0,7	0,5	< 0,1	0,2	4,1
35	2,5-3,9	0,3-0,5	0,2-0,3	0,9	0,5	< 0,1	0,3	5,6
36	3,2-5,0	0,3-0,6	0,2-0,4	1,0	0,5	< 0,1	0,3	6,7
37	4,1-6,4	0,4-0,7	0,2-0,5	1,1	0,5	< 0,1	0,3	8,1
38	5,2-8,1	0,5-0,9	0,3-0,7	1,3	0,5	< 0,1	0,3	9,5
39	6,6-10,5	0,7-1,2	0,4-0,8	1,5	0,5	< 0,1	0,3	12,4
40	8,5-13,7	0,9-1,6	0,5-1,1	1,8	0,5	< 0,1	0,3	15,8
41	10,8-17,9	1,1-2,1	0,6-1,4	2,2	0,5	< 0,1	0,3	20,5
42	13,8-23,4	1,4-2,7	0,7-1,8	2,7	0,5	< 0,1	0,3	25,5
43	17,6-30,6	1,8-3,5	0,9-2,4	3,3	0,5	< 0,1	0,3	32,6
44	22,5-40,0	2,3-4,6	1,2-3,1	4,1	0,5	< 0,1	0,3	41,8
45	28,7-52,3	2,9-6,0	1,5-4,1	5,1	0,5	< 0,1	0,3	53,7

(continua)

Quadro 3-6 Estimativas das taxas (por 1.000) de anormalidades cromossômicas em nativos no intervalo de um ano (*continuação*)

Idade materna	Síndrome de Down	Síndrome de Edwards (trissomia 18)	Síndrome de Patau (trissomia 13)	XXY	XYY	Genótipo de Síndrome de Turner	Outra anormalidade clinicamente significativa ¹	Total ²
46	36,6-68,3	3,7-7,9	1,9-5,3	6,4	0,5	< 0,1	0,3	68,9
47	46,6-89,3	4,7-10,3	2,4-6,9	8,2	0,5	< 0,1	0,3	89,1
48	59,5-116,8	6,0-13,5	3,0-9,0	10,6	0,5	< 0,1	0,3	15,0
49	75,8-152,7	7,6-17,6	3,8-11,8	13,8	0,5	< 0,1	0,3	49,3

¹ XXX é excluído.² O cálculo do total em cada idade supõe que a taxa para as aneuploidias autossômicas está nos pontos médios dos limites dados.³ Nenhum limite pode ser construído para quem tem menos de 20 anos de idade pelos mesmos métodos usados para quem tem 20 anos ou mais. Reproduzido, com permissão, de Hook, EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981;58:282-285.

ultrassonográfico cuidadoso do feto para detecção de anomalias anatômicas ou estruturais. As evidências de um DTN observado na ultrassonografia e suscitado pela elevação da AFP no líquido amniótico por 3,0 ou mais desvios padrões indicam um diagnóstico de defeito de tubo neural e sugerem o aconselhamento adequado e a tomada de decisão para os genitores.

O rastreamento da AFP sérica materna detecta cerca de 85% de todos os DTNs abertos, permitindo, assim, a detecção de 80% de todos os DTNs abertos e 90% de todos os fetos anencefálicos. No entanto, esse rastreamento não detecta lesões recobertas de pele, nem as formas fechadas de DTNs. Por isso, a maioria das encefaloceles pode ser ignorada.

Aproximadamente, 5-5,5% das mulheres que fazem o rastreamento têm valores de AFP sérica anormalmente elevados ($\geq 2,5$ vezes o valor médio). A maior parte dessas mulheres obterá resultados falso-positivos (a repetição do teste deve determinar isso), devido a alguns fatores, como datação imprecisa da idade gestacional, gestação múltipla, morte fetal ou feto agonizante, ou grande quantidade de outras anormalidades anatômicas ou estruturais. Na maioria dos casos, a repetição dos testes de AFP e do exame ultrassonográfico identificará o problema. Se o nível sérico de AFP permanecer elevado e o exame ultrassonográfico não produzir um diagnóstico específico, deverão ser medidos os níveis de AFP e de acetilcolinesterase no líquido amniótico. Talvez sejam necessários testes adicionais e aconselhamento antes de se fazer o diagnóstico final. Quando é usada a idade gestacional correta, a porcentagem de falso-positivos para o rastreamento maternal de segundo trimestre é de 3-4%.

► Anormalidades cromossômicas

Em 1984, foram encontrados níveis séricos maternos de AFP inferiores em pacientes que geravam crianças com síndrome de Down. Usando-se o valor da AFP com a idade materna 25-30% dos fetos com síndrome de Down foram detectados pré-natalmente. Em 1988, foram acrescentados dois testes novos ao da AFP materna: gonadotrofina coriônica humana (hCG) e estriol não conjugado (uE_3). Utilizando-se esse "rastreamento triplice", alcançou-se uma

taxa de detecção de 60% para a síndrome de Down. Além disso, o uso de uE_3 possibilitou a detecção da trissomia 18.

Os fetos com síndrome de Down têm valores baixos de AFP materna, baixos de uE_3 e altos de hCG. Os fetos com trissomia 18 têm valores baixos nesses três marcadores séricos. A taxa de falso-positivos para mulheres com menos de 35 anos de idade é de 5%. Acima dessa faixa etária, a taxa de falso-positivos aumenta. O diagnóstico definitivo de uma anormalidade cromossômica deve ser confirmado com um cariótipo fetal.

O risco de trissomias fetais cresce com o aumento da idade materna. Aos 35 anos, o risco de uma trissomia é, aproximadamente, de 1 em 200. Aos 40 anos, esse risco é de 1 em 20 (Quadro 3-6). Anteriormente à descoberta dos marcadores séricos, a idade materna avançada era usada para orientar quais mulheres receberiam a cariotipagem fetal. No entanto, as trissomias não são a única anormalidade aumentada nessa população feminina. As aneuploidias dos cromossomos sexuais (47,XXY e 47,XXX) também ocorrem com frequência aumentada em mulheres com 35 anos ou mais idosas. Apesar dos avanços no rastreamento sérico, a cariotipagem fetal continua a ser o padrão-ouro para a testagem pré-natal nesse grupo feminino. O uso do rastreamento sérico materno nesse grupo é perturbado por uma taxa alta de falso-positivos, uma taxa inferior a 100% de detecção das trissomias 18 e 21, e a falta de aptidão para o rastreamento de aneuploidias dos cromossomos sexuais.

► Fibrose cística

A fibrose cística afeta 1 em 3.300 indivíduos eurodescendentes nos EUA. A frequência de heterozigotos é de 1 em 29 para norte-americanos de descendência europeia e judeus asquenazes, e de 1 em 60 para afro-americanos. Essa doença é causada por uma deleção do códon para fenilalanina na posição 508 do gene *CFTR*, localizado no cromossomo 7. Deve-se oferecer a testagem de portadores a todos os indivíduos com história familiar de fibrose cística ou alta frequência de portadores. Para casais em que ambos os cônjuges são heterozigotos para o alelo mutante, deve ser providenciada a testagem fetal.

Futuros avanços no rastreamento pré-natal

Na detecção de certas trissomias, o rastreamento triplice propicia melhor sensibilidade do que a de qualquer marcador isoladamente. Todavia, a taxa de detecção para as trissomias 18 e 21 ainda permanece bastante baixa. De acordo com o Serum Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS), esse rastreamento é melhorado com a inclusão das medidas de translucência nuchal e da proteína plasmática A associada à gestação (PAPP-A) no primeiro trimestre. Essa informação, em conjunto com as medidas de AFP, uE₃, hCG livre (ou hCG total) e inibina-A no início do segundo trimestre, além da idade materna, fornece o meio mais eficaz para o rastreamento da síndrome de Down, com taxa de detecção de 85% e 0,9% de falso-positivos. Como o campo do diagnóstico pré-natal continua a evoluir, podem ser esperadas taxas mais altas de detecção de trissomias, com taxas inferiores de falso-positivos. Com as pesquisas contínuas e os avanços tecnológicos, o rastreamento pré-natal pode passar para o primeiro trimestre, talvez envolvendo novos marcadores (pro-forma da proteína básica principal eosinofílica [proMBP], no osso nasal) e os marcadores utilizados no primeiro e segundo trimestres gestacionais.

Cariotipagem fetal

A. Amniocentese

A amniocentese para diagnóstico pré-natal de doenças genéticas é uma ferramenta extremamente útil nas seguintes circunstâncias ou classes de pacientes:

1. Idade materna igual ou superior a 35 anos de idade
2. Prole anterior cromossomicamente anormal
3. Três ou mais abortos espontâneos
4. Paciente ou cônjuge com anomalia cromossômica
5. História familiar de anomalia cromossômica
6. Mulher possível portadora de doença ligada ao X
7. Risco de doença metabólica (em razão de experiência prévia ou história familiar)
8. Risco de DTN (em razão de experiência prévia ou história familiar)
9. Rastreamento sérico materno positivo no segundo trimestre

Atualmente, tantas doenças metabólicas podem ser diagnosticadas pré-natalmente por amniocentese, que, quando a história evoca a possível presença de uma doença metabólica, é prudente

averiguar, em um centro maior, sobre a disponibilidade de um método diagnóstico.

Em geral, a amniocentese é realizada com 15 a 17 semanas de gestação, mas pode ser oferecida mais cedo (12-14 semanas). O risco subjacente desse exame, quando realizado com 15 semanas de gestação ou mais, é o aumento do risco de aborto espontâneo. Esse risco é estimado em 1 para 200 (0,5%), que é aproximadamente o risco de síndrome de Down para um bebê de uma mulher com 35 anos de idade. Quando a amniocentese é realizada antes de 15 semanas, a taxa de aborto espontâneo é ligeiramente aumentada. O Quadro 3-7 lista algumas condições que atualmente podem ser diagnosticadas pré-natalmente por métodos bioquímicos.

B. Amostragem de vilo coriônico

A amostragem de vilo coriônico (sigla CVS, em inglês) é uma técnica usada no primeiro trimestre para a obtenção de vilos para testagem citogenética. É mais comum que seja realizada transcervicalmente; todavia, também podem ser tentadas as vias transabdominais. O valor da CVS é que pode ser feita mais cedo na gestação, possibilitando, assim, uma decisão mais precoce a respeito do término da gravidez. O problema da CVS, no entanto, é uma taxa de aborto espontâneo ligeiramente mais alta, de 1-5%, e uma associação com defeitos distais dos membros. Esses riscos parecem depender da experiência do operador, sendo ainda relatados números mais baixos quando a CVS é realizada entre 10 e 12 semanas de gestação.

Cariotipagem e análise de hibridização *in situ* por fluorescência

As células fetais têm de ser processadas logo após sua obtenção. A cariotipagem formal deve ser realizada em todos os espécimes. Isso envolve a cultura de células, sua replicação e, finalmente, a cariotipagem. Muitas vezes, o processo inteiro dura 10-14 dias até que o relato final esteja disponível. Felizmente, pode ser obtida uma análise mais rápida para algumas anomalias cromossômicas mais comuns.

O estudo de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é um ensaio rápido para a detecção de aneuploidias cromossômicas específicas, mediante uso de sondas de DNA marcadas com substâncias fluorescentes. Atualmente, existem sondas para os cromossomos 13, 18, 21 e 22, assim como para os cromossomos sexuais X e Y, entre outros. O tempo médio para a obtenção

Quadro 3-7 Exemplos de doenças hereditárias que podem ser diagnosticadas pré-natalmente

Lipídoses: de Gaucher, Tay-Sachs, Fabry, etc.
Mucopolissacaridoses: de Hurler, Hunter, etc.
Aminoacidúrias: cistinose, homocistinúria, doença da urina em xarope de bordo, etc.
Doenças do metabolismo de carboidratos: deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, doença do armazenamento de glicogênio, etc.
Miscelânea: síndrome adrenogenital, síndrome de Lesch-Nyhan, doença das células falciformes, fibrose cística, doença de Huntington, etc.

de resultados é de 24 horas. No entanto, certas sondas cromossômicas podem dar resultado rápido em 4 horas. Esse tempo de ciclos mais rápidos pode ser alcançado porque as sondas são misturadas com amniócitos não cultivados, obtidos do líquido amniótico ou de células da CVS. Se uma paciente está no final da gestação ou se a ultrassonografia é muito sugestiva de um determinado arranjo cromossômico, a análise de FISH pode ser o exame adequado. Com o desenvolvimento de FISH multicolorida, todos os cromossomos humanos são pintados com 24 cores diferentes, permitindo a identificação do arranjo cromossômico.

► Defeitos monogênicos

Se um genitor for afetado e a condição for causada por um distúrbio autossômico dominante, a probabilidade de que um(a) filho(a) seja afetado(a) é de 1/2. Se ambos os genitores forem heterozigotos para uma condição autossômica recessiva, a probabilidade de que um(a) filho(a) seja afetado(a) é de 1/4 e de que seja portador(a) é de 1/2. Ambos os genitores podem ser considerados portadores se tiveram um(a) filho(a) afetado(a) ou se, havendo disponibilidade de um programa de testagem de portadores, essa testagem determinar que ambos os genitores são portadores. Os programas de detecção da doença de Tay-Sachs e da doença das células falciformes são exemplos da última possibilidade.

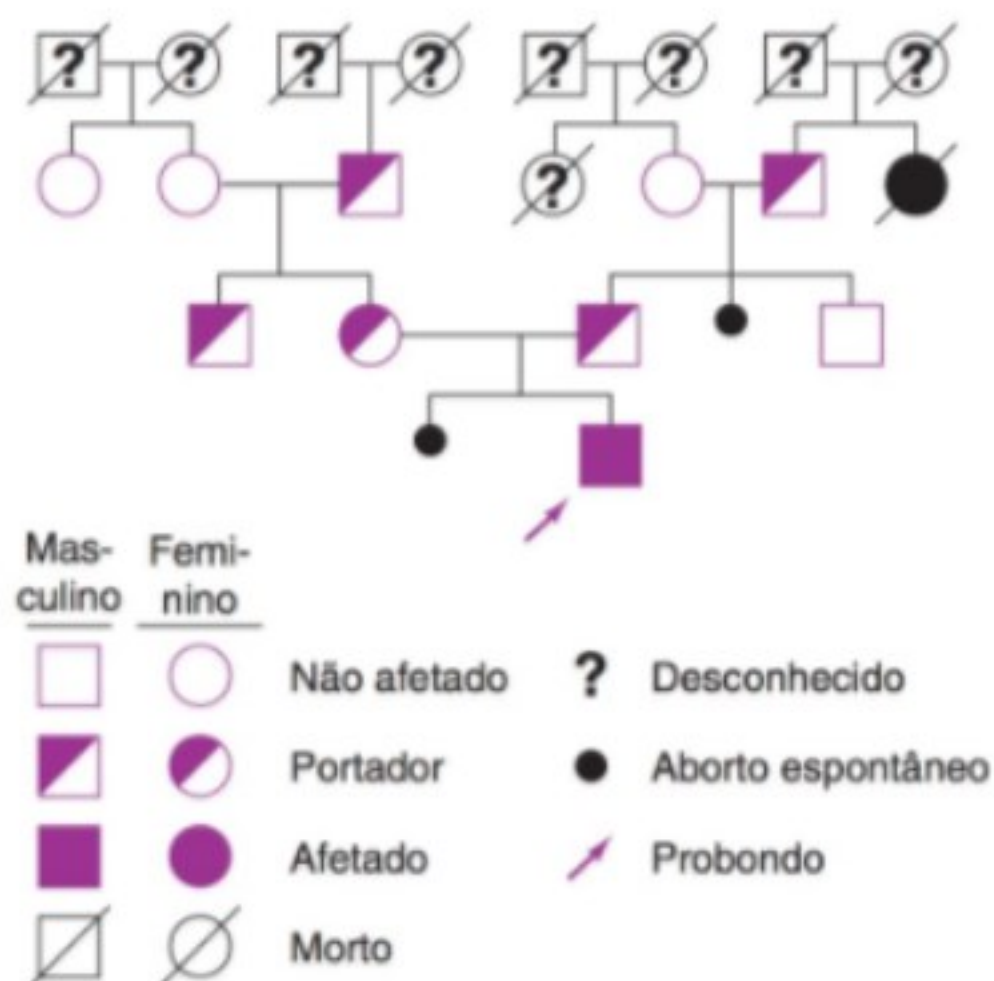
Quando a testagem de portadores for disponível e o casal pertencer a um grupo de risco, como ocorre com a doença de Tay-Sachs nos casais judeus e a doença das células falciformes nos casais negros, o médico deve prescrever os testes de portadores antes de ser tentada a gestação, ou imediatamente, caso a paciente já esteja grávida. Se houver disponibilidade de testes, quando os genitores são portadores e a gestação já foi diagnosticada, está indicada a testagem do diagnóstico pré-natal. Se o médico não conhecer a existência de um teste ou não souber como obtê-lo, o programa de aconselhamento genético local, capítulo local do National Foundation/March of Dimes, ou os serviços de saúde estatais podem oferecer consultoria. Essas instituições podem ser capazes de informar o médico sobre novas pesquisas que tenham produzido um teste pré-natal para as referidas doenças, o que é bastante provável, pois essa área de investigação é muito dinâmica. Se os serviços de aconselhamento genético forem prontamente disponíveis, as pacientes com problemas específicos devem ser encaminhadas a essas instituições, para consulta. É praticamente impossível que um médico acompanhe todos os últimos avanços investigativos ocorridos em milhares de condições causadas por defeitos monogênicos.

Os traços ligados ao X frequentemente são acessíveis aos testes para diagnóstico pré-natal. Quando esses testes não se encontram disponíveis, o casal tem a opção de testar o sexo do feto. Se este for do sexo feminino, as probabilidades de que não será afetado são irrefutáveis, embora ele possa ser portador. Se o feto for do sexo masculino, existe a probabilidade de 1/2 de ser afetado. Com essa informação, o casal pode decidir se continua, ou não, a gestação, no caso de um feto masculino. Mais uma vez, a verificação com os serviços de aconselhamento genético pode revelar um teste para diagnóstico pré-natal que só foi descrito recentemente, ou informações como as dos estudos de ligação gênica que talvez se apliquem ao caso específico.

Todas as opções devem ser apresentadas em um modo não deliberativo, sem qualquer tentativa de persuasão, com base nas melhores informações disponíveis no momento. O casal deve ser incentivado a decidir sobre um curso de ação que atenda às suas necessidades particulares. Se a decisão for apropriada, deve ser apoiada pelo médico e pelo consultor genético. Muito raramente, a paciente tomará uma decisão que o médico considera insensata ou irreal. Essa decisão pode estar fundamentada em superstições, crenças religiosas ou místicas, mera ingenuidade ou em um transtorno de personalidade. O médico deve fazer todas as tentativas para esclarecer as questões para a paciente. Raramente, outros recursos, como os membros da família ou religiosos, podem ser consultados pela paciente sob estrita confiança. O médico e o consultor genético têm de expor, clara e organizadamente, as circunstâncias do problema nos registros da paciente, para o caso de essa adotar um curso de ação que termine em tragédia e, talvez, tentar responsabilizar os consultores profissionais por não a impedirem.

► Aconselhamento genético

O aconselhamento genético envolve a interação entre o médico, a família e o consultor genético. É responsabilidade do médico utilizar os serviços do consultor genético no melhor interesse da paciente. O consultor genético obterá uma história familiar formal e construirá a árvore genealógica, ou genealogia, correspondente (Fig. 3-4). Deve ser fornecida a avaliação do risco subjacente de uma doença na população geral e do risco familiar específico. Quando um diagnóstico específico no probando é conhecido, e seus parentes são falecidos ou, de outra maneira, indisponíveis, o consultor pode solicitar fotos que mostrem características da condição suspeitada. Em muitos casos, quando a genealogia é construída, pode-se determinar seu padrão de herança. Se isso



▲ **Figura 3-4** Genealogia que mostra prole não afetada, prole portadora e prole afetada em uma família com uma característica autossômica recessiva (doença das células falciformes).

for feito, podem ser estimados os riscos relativos de que a futura prole seja afetada. Essa informação genealógica também é útil na discussão do caso com um consultor genético.

CORRELATOS GINECOLÓGICOS

A BASE CROMOSSÔMICA DA DETERMINAÇÃO DO SEXO

Singamia

Normalmente, o sexo do feto é determinado na fertilização. As células das mulheres normais contêm dois cromossomos X; as dos homens normais contêm um cromossomo X e um cromossomo Y. Durante a redução meiótica, 50% dos gametas masculinos recebem um cromossomo Y e os outros 50% recebem um cromossomo X. Como as mulheres têm dois cromossomos X, todos os gametas femininos contêm um cromossomo X. Se um gameta que contém Y fecundar um ovócito/óvulo, o feto será masculino; de modo contrário, se um gameta que contém X fecundar um ovócito/óvulo, o feto será feminino.

Matematicamente, a situação descrita anteriormente produziria uma proporção sexual homem/mulher de 100 — a proporção sexual sendo definida como 100 vezes o número de homens dividido pelo número de mulheres. No entanto, durante muitos anos, a proporção sexual homem/mulher de recém-nascidos na população branca tem sido aproximadamente 105. A proporção sexual na fertilização parece ser até mais alta do que ao nascer; a maioria dos dados sobre o sexo dos abortos indica uma preponderância de indivíduos do sexo masculino.

Anormalidades da meiose e da mitose

Nesta seção, a discussão limita-se às anomalias da meiose e da mitose que resultam em alguma anormalidade no complemento cromossômico sexual do embrião.

Os estudos cromossômicos relativos a várias condições clínicas sugerem que realmente ocorrem erros na meiose e na mitose. Esses erros resultam em algum dos seguintes efeitos principais: (1) um cromossomo sexual extra, (2) um cromossomo sexual ausente, (3) duas linhagens celulares com diferentes cromossomos sexuais e originadas por mosaicismo, (4) duas linhagens celulares com diferentes cromossomos sexuais e originadas por quimerismo, (5) um cromossomo sexual com estrutura anormal e (6) um complemento cromossômico sexual incompatível com o fenótipo.

Em geral, um cromossomo sexual extra ou ausente surge em consequência de um erro de disjunção na meiose I ou II, no homem ou na mulher. Na meiose I, significa que, em vez de cada um dos cromossomos sexuais homólogos pareados deslocar-se para a célula-filha apropriada, ambos os cromossomos vão para uma das células-filhas, deixando-a com um cromossomo sexual extra, enquanto a outra célula-filha fica sem cromossomo sexual algum. O erro de disjunção na meiose II significa, simplesmente, que a divisão do centrômero não ocorre normalmente.

Uma variante desse processo, conhecida como atraso anafásico, acontece quando um dos cromossomos está atrasado ao chegar à célula-filha e, por isso, é perdido. Teoricamente, os

cromossomos podem ser perdidos por falta de associação na prófase e por erro de replicação, mas essas possibilidades não foram demonstradas.

Aparentemente, os indivíduos que têm duas linhagens celulares tiveram problemas na mitose, em um estágio muito inicial da embriogênese. Assim, se ocorrer não disjunção ou atraso anafásico em uma divisão celular inicial (primeira, segunda ou imediatamente subsequentes), no embrião, pode-se dizer que existe mosaicismo. Nessa condição, há duas linhagens celulares: uma tem o número normal de cromossomos sexuais, e a outra é deficiente em um cromossomo sexual ou tem um número extra de cromossomos sexuais. Existe uma situação semelhante no quimerismo, exceto que pode existir uma diferença nos cromossomos sexuais: um deles pode ser o X, o outro pode ser o Y. Isso se origina, aparentemente, por dispermia, fertilização de um ovócito duplo ou fusão muito precoce, na embriogênese, de dois ovócitos fecundados separadamente. Cada uma dessas condições foi produzida experimentalmente em animais.

As anormalidades estruturais dos cromossomos sexuais — deleção do braço longo ou do braço curto, com formação de um isocromossomo (dois braços curtos ou dois braços longos) — resultam de danos aos cromossomos durante a meiose. Não se sabe como ocorrem esses danos, mas suas consequências são mais observadas, comumente, nos cromossomos sexuais do que nos autossomos — talvez porque seja mais provável que um dano grave a um autossomo seja letal do que um dano a um cromossomo X, portanto, os cromossomos X danificados que sobreviveram devem ser mais comuns.

A situação em que há um complemento de cromossomos sexuais com um genótipo inapropriado surge em circunstâncias especiais de hermafroditismo verdadeiro e homens XX (ver seções posteriores).

O cromossomo X em humanos

Aproximadamente no 16º dia de vida embrionária, aparece, na superfície interna da membrana nuclear das células somáticas femininas, uma estrutura com 1 µm de diâmetro, conhecida como corpúsculo de cromatina X. Há evidências genéticas e citogenéticas de que esse corpúsculo é um dos cromossomos X (o único cromossomo visível ao microscópio óptico durante a interfase). De certo modo, portanto, todas as mulheres são hemizigotas com relação ao cromossomo X. No entanto, há razões genéticas para se acreditar que o cromossomo X não é inteiramente inativado durante o processo de formação do corpúsculo de cromatina X. Nas mulheres normais, a inativação do cromossomo X, durante a interfase e sua representação como corpúsculo de cromatina X, são conhecidas como o fenômeno (ou a hipótese) de Lyon (em referência a Mary Lyon, uma geneticista britânica). Esse fenômeno pode envolver, aleatoriamente, o cromossomo X materno ou o paterno. Além disso, uma vez que o cromossomo específico tenha sido selecionado no início da embriogênese, é sempre o mesmo cromossomo X que está inativado na linhagem dessa célula particular. Os geneticistas descobriram que a proporção de cromossomos X inativados maternos para os paternos é aproximadamente 1:1.

As células germinativas de um ovário são uma exceção ao conceito de inativação do X, porque a inativação do X não

caracteriza o processo meiótico. Aparentemente, a meiose é impossível sem dois cromossomos X geneticamente ativos. Embora um dano estrutural aleatório a um dos cromossomos X pareça causar interrupção meiótica, perda do ovócito e, portanto, deficiência do desenvolvimento ovariano, foi identificada uma região especialmente crítica, necessária para o desenvolvimento do ovócito, no braço longo do cromossomo X. Essa região essencial abrange quase todo o braço longo do X, estando localizada especificamente de Xq13 a Xq26. Se essa região estiver rompida em um dos cromossomos X, como em uma deleção ou uma translocação, não ocorre o desenvolvimento do ovócito. Todavia, já foram descritas algumas exceções a essa regra.

Um fenômeno biológico curioso é o de que, se um dos cromossomos X é anormal, é sempre esse cromossomo que é geneticamente inativado e se torna o corpúsculo de cromatina X, independentemente de sua origem materna ou paterna. Ainda que essa regra geral pareça ser uma exceção à aleatoriedade da inativação do X, isso é mais aparente do que real. Presume-se que ocorra a inativação ao acaso, mas as células prejudicadas — isto é, as que contêm um cromossomo X ativo danificado — não sobrevivem. Consequentemente, o embrião se desenvolve apenas com células que contêm um cromossomo X ativo normal (o X anormal é o corpúsculo de cromatina X) (Fig. 3-5).

Se houver mais de 2 cromossomos X, todos os cromossomos X, com exceção de 1, são geneticamente inativados e se tornam corpúsculos de cromatina X; assim, nesse caso, o número de corpúsculos de cromatina X será igual ao número de cromossomos X menos 1. Esse tipo de inativação aplica-se aos cromossomos X, mesmo quando estiver presente um cromossomo Y, como na síndrome de Klinefelter.

Embora os cromossomos X sejam envolvidos, principalmente, com a determinação da feminilidade, há evidências

genéticas abundantes da presença, no cromossomo X, de loci relacionados com traços diferentes da determinação da feminilidade. Desse modo, no catálogo de distúrbios genéticos da 10ª edição de Mendelian Inheritance in Man, encontram-se listados, com maior ou menor definição, 320 traços ligados ao X. Foram encontradas evidências substanciais de ligação ao X para cerca de 160 desses traços; o restante é apenas suspeito de ter esse tipo de herança. Hemofilia, daltonismo, distrofia muscular infantil (distrofia de Duchenne), síndrome de Lesch-Nyhan e deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase estão entre as condições mais bem conhecidas controladas por loci no cromossomo X. Esses distúrbios surgem, provavelmente, da expressão de um alelo recessivo, devido à sua situação de hemizigose nos homens.

Os traços dominantes ligados ao X são raros em humanos, sendo um exemplo o raquitismo resistente à vitamina D.

No mínimo um distúrbio pode ser classificado em parte como uma anomalia estrutural do cromossomo X e uma mutação gênica única. A deficiência mental ligada ao X, em homens, está associada ao sítio frágil localizado em Xq26, mas é necessário um meio especial de cultura para sua demonstração. Além disso, demonstrou-se que as mulheres portadoras (heterozigotas) desse sítio frágil apresentam escores baixos em testes de QI.

► O cromossomo Y em humanos






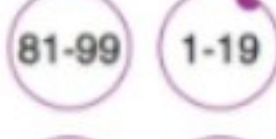

Assim como o cromossomo X é o único cromossomo visível ao microscópio óptico comum durante a interfase, o cromossomo Y é o único cromossomo visível na interfase, após exposição a compostos de quinacrina, ao microscópio de fluorescência. Esse é um método diagnóstico muito útil.

Ao contrário do cromossomo X, poucos traços são originados do cromossomo Y, exceto os relacionados com a formação dos testículos e os da ponta extrema do braço curto do Y, homólogos com os da ponta do braço curto do cromossomo X. A posse apenas de um cromossomo Y, isto é, sem um cromossomo X, é aparentemente letal, pois um caso assim jamais foi descrito.

No cromossomo Y, está presente uma região que produz um fator que possibilita o desenvolvimento testicular, denominado fator determinante testicular (TDF, em inglês). Sem a presença de TDF, desenvolve-se a anatomia feminina normal. Quando o TDF está presente, ocorre o desenvolvimento testicular, com subsequente diferenciação das células de Sertoli. Essas células, por sua vez, produzem um segundo fator fundamental para a diferenciação masculina, denominado fator inibidor mülleriano (MIF, em inglês), também chamado fator antimülleriano (AMF, em inglês). A presença de MIF causa a regressão dos ductos müllerianos e, desse modo, possibilita o desenvolvimento da anatomia interna masculina normal.

► Microdeleção no cromossomo Y

Além da função de determinação do sexo, o cromossomo Y humano também tem um papel na espermatogênese, controlada por múltiplos genes ao longo do braço Yq proximal. O locus para a espermatogênese encontra-se na parte eucromática de Yq (Yq11), região denominada região do fator de azoospermia (AZF, em inglês). Essa região é dividida em três sub-regiões não sobrepostas, AZFa, AZFb e AZFc. O termo “microdeleção”

Cromatina X	Cromossomos sexuais
	45,X; 46,XY; 47,XYY
	46,XX; 47,XXY; 48,XXYY; etc.
	46,XXp-; 46,Xi(Xp); 46,XXq-
	46,Xi(Xq)
	47,XXX
	45,X/46,XX
	45,X/46,XX/47,XXX

▲ **Figura 3-5** Relação do corpúsculo de cromatina X com os possíveis componentes cromossômicos sexuais.

significa que o tamanho do segmento deletado não é visualizado na cariotipagem, mas deve ser identificado por meio de técnica de biologia molecular. Não há uma correlação específica de genótipo-fenótipo entre o grau de deficiência espermatogênica e o tipo de microdeleção de Yq. A deleção completa das sub-regiões AZFa e AZFb é associada à presença de somente células de Sertoli e à interrupção da espermatogênese, respectivamente. No entanto, as deleções parciais de AZFa ou AZFb e as deleções completas/parciais de AZFc são associadas com um grau variável de deficiência espermatogênica, desde a oligozoospermia até a presença de somente células de Sertoli. Existem relatos de deficiência progressiva da espermatogênese ao longo do tempo, em paciente com deleção de AZFc. A quarta sub-região, AZFd, que inicialmente havia sido proposta, não existe, com base no sequenciamento do cromossomo Y. Há muitos genes candidatos, nas sub-regiões deletadas, que são responsáveis pela espermatogênese anormal. Os genes mais estudados são o *DAZ*, na sub-região AZFc, o *RBMXY1A1*, na sub-região AZFb e os genes *USP9Y*, *DBY* e *UTY*, na sub-região AZFa. Uma vez que os genes deletados são expressos principalmente nos testículos, os homens que têm essas deleções não têm outras anormalidades além da deficiência espermatogênica.

A incidência de microdeleções em Yq, em homens inférteis, varia de 1–55%, dependendo do tipo de estudo. A sub-região deletada com maior frequência é a AZFc (~ 60%), enquanto a deleção da sub-região AZFa é extremamente rara (5%). A identificação de microdeleções em Yq tem valor prognóstico para a probabilidade de recuperação da espermatogênese testicular bem-sucedida. Os homens com deleção completa das sub-regiões AZFa e AZFb quase não têm chances de recuperar a espermatogênese a partir do respectivo procedimento cirúrgico de recuperação, e atualmente não há disponibilidade de tratamento algum para o seu problema na fertilidade, além do uso de espermatozoides de doadores.

Antigamente, a maioria dos casos de microdeleções em Yq era constituída por novos casos em homens inférteis durante a embriogênese ou de erro meiótico na linhagem germinativa do pai fértil. Todavia, com o advento de tecnologias reprodutivas assistidas, esses homens inférteis podem conceber prole genética com a técnica ICSI, de injeção intracitoplasmática de espermatozoides, de modo que a microdeleção em Yq pode ser transmitida de uma geração para outra. Alguns estudos mostram que, quando uma microdeleção em Yq está presente em homens inférteis, os filhos originados com o auxílio da técnica ICSI herdarão a mesma microdeleção. Em vista do aconselhamento genético, ainda que a microdeleção em Yq seja transmitida à prole masculina, os fenótipos dessa prole com referência ao grau de espermatogênese são imprevisíveis, devido à influência da presença ou ausência de fatores ambientais que poderiam afetar a espermatogênese e do período do ciclo vital em que a espermatogênese é avaliada.

DESENVOLVIMENTO ANORMAL

1. Agenesia-disgenesia ovariana

O ano de 1938, Turner descreveu 7 garotas de 15-23 anos de idade com infantilismo sexual, pescoço alado, cúbito valgo e atraso de crescimento. Um levantamento da literatura indica que

“síndrome de Turner” significa coisas diferentes para diferentes escritores. Após a ulterior descoberta de que os ovários em fita estão caracteristicamente associados com a entidade clínica descrita por Turner, a “agenesia ovariana” tornou-se um sinônimo para a síndrome de Turner. A partir da descoberta de que o corpúsculo de cromatina X está ausente em tais pacientes, o termo agenesia ovariana abriu caminho para a “disgenesia gonadal”, “agenesia gonadal” ou “aplasia gonadal”.

Entretanto, mostrou-se que algumas pacientes com as características genitais mencionadas anteriormente têm contagem de cromatina X normalmente positiva. Além disso, encontrou-se uma variedade de complementos cromossômicos sexuais em conexão com as gônadas em fita. Como se essas contradições não fossem suficientemente desconcertantes, observou-se que as fitas não estão confinadas às pacientes com a tetrade original de Turner (infantilismo sexual, pescoço alado, cúbito valgo e atraso de crescimento), podendo estar presentes em garotas que têm somente infantilismo sexual. Desde a descrição original feita por Turner, uma grande quantidade de anomalias somáticas adicionais (de frequência variável) tem sido associada com seu quadro clínico original, incluindo tórax em escudo, sobrepeso, palato ogival, micrognatia, pregas epicânticas, orelhas com implantação baixa, hipoplasia das unhas, osteoporose, nevos pigmentados, hipertensão, linfedema, *cutis laxa*, queloides, coartação da aorta, deficiência mental, telangiectasia intestinal e surdez.

Dados os nossos objetivos, o epônimo “síndrome de Turner” será usado para indicar infantilismo sexual, com ovários em fita, baixa estatura e duas ou mais anomalias somáticas das mencionadas anteriormente. Nesse contexto, termos como agenesia ovariana, agenesia gonadal e disgenesia gonadal perdem seu significado clínico e se tornam meras descrições do desenvolvimento gonadal da pessoa. No mínimo, 21 complementos cromossômicos sexuais estão associados às gônadas em fita (Fig. 3-6), mas somente 9 desses complementos estão associados à síndrome de Turner. No entanto, aproximadamente dois terços das pacientes com síndrome de Turner têm complemento cromossômico 45,X, enquanto somente um quarto das pacientes sem síndrome de Turner, mas com ovários em fita, tem complemento cromossômico 45,X.

As correlações cariótipo-fenótipo, nas síndromes associadas com agenesia ovariana, não são completamente satisfatórias. Todavia, se o desenvolvimento gonadal for considerado como um problema e se as dificuldades somáticas associadas com essas síndromes forem consideradas como um problema separado, podem ser feitas certas correlações.

Com relação à deficiência de desenvolvimento gonadal, é importante lembrar que as células germinativas diploides requerem dois cromossomos X ativos normais. Isso é contrastante com as células somáticas, em que se considera que somente um cromossomo sexual seja geneticamente ativo, pelo menos após o 16º dia de vida embrionária humana, quando o corpúsculo de cromatina X surge, pela primeira vez, nas células somáticas. Também é essencial recordar que, em pessoas com cariótipo 45,X, nenhum ovócito persiste, sendo mais comum a existência de gônadas em fita. A partir desses fatos, pode-se inferir que a deficiência de desenvolvimento gonadal resulta da ausência de dois cromossomos X com as necessárias regiões críticas, não de um defeito em um cromossomo sexual específico.

45,X
 46,XX
 46,XY
 46,XXp-
 46,XXq-
 46,Xi(Xp)
 46,Xi(Xq)
 46,XXq-?
 45,X/46,XX
 45,X/46,XY
 45,X/46,Xi(Xq)
 45,X/46,XXp-
 45,X/46,XXq-
 45,X/46,XXq-?
 45,X/46,XX
 45,X/46,Xi(Xq) }
 45,X/46,XX/47,XXX }
 45,X/47,XXX }
 45,X/46,XX/47,XXX }
 45,X/46,Xi(Xq)/47,XXX }
 45,X/46,XXr(X)
 45,X/46,XX/46,XXr(X)
 45,X/46,XXr(X)/47,XXr(X)r(X)
 45,X/46,XX/47,XXX }
 45,X/46,XXq- }

▲ **Figura 3-6** Os 21 complementos cromossômicos sexuais encontrados em pacientes com gônadas em fita.

As correlações cariótipo-fenótipo, com respeito às anormalidades somáticas, são até mais imprecisas do que as correlações relativas ao desenvolvimento gonadal. Todavia, uma boa evidência mostra que a monossomia do braço curto do cromossomo X está relacionada com dificuldades somáticas, ainda que algumas pacientes com deleções do braço longo tenham anormalidades somáticas.

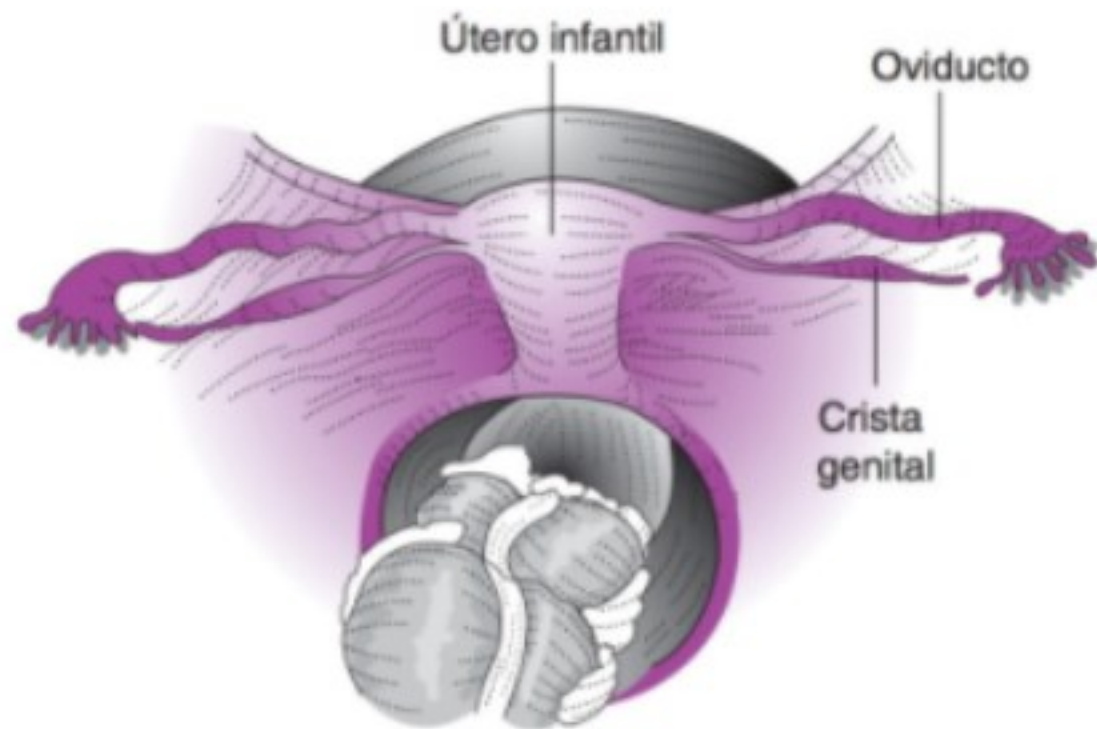
► História da agenesia gonadal

Os achados histológicos, nos ovários anormais de pacientes com gônadas em fita, são essencialmente os mesmos, independentemente do contexto citogenético (Fig. 3-7).

O tecido fibroso é o principal componente da fita, sendo indistinguível, microscopicamente, do existente no estroma ovariano normal. O chamado epitélio germinativo, na superfície da estrutura, é uma camada de células cubóides baixas, que parece ser completamente inativa.

Os ductos da tela ovariana são encontrados, invariavelmente, em segmentos obtidos junto à porção mediana da fita.

Em todas as pacientes que chegam ao período de puberdade normal, também são demonstradas as células do hilo do ovário, cuja quantidade varia entre as pacientes. Nas que têm algum aumento do clitóris, as células hilares estão presentes em grande quantidade, aspectos que podem ter relação causal. Todavia, as células hilares também são encontradas em muitos ovários normais. Sua origem não é bem conhecida, mas essas células estão associadas ao desenvolvimento da medula do ovário. Sua presença fornece apoio adicional ao conceito de que, na agenesia



▲ **Figura 3-7** Gônadas em fita de uma paciente com o fenótipo de síndrome de Turner. (Redesenhada e reproduzida, com permissão, de Jones, HW Jr, Scott, WW. *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1971.)

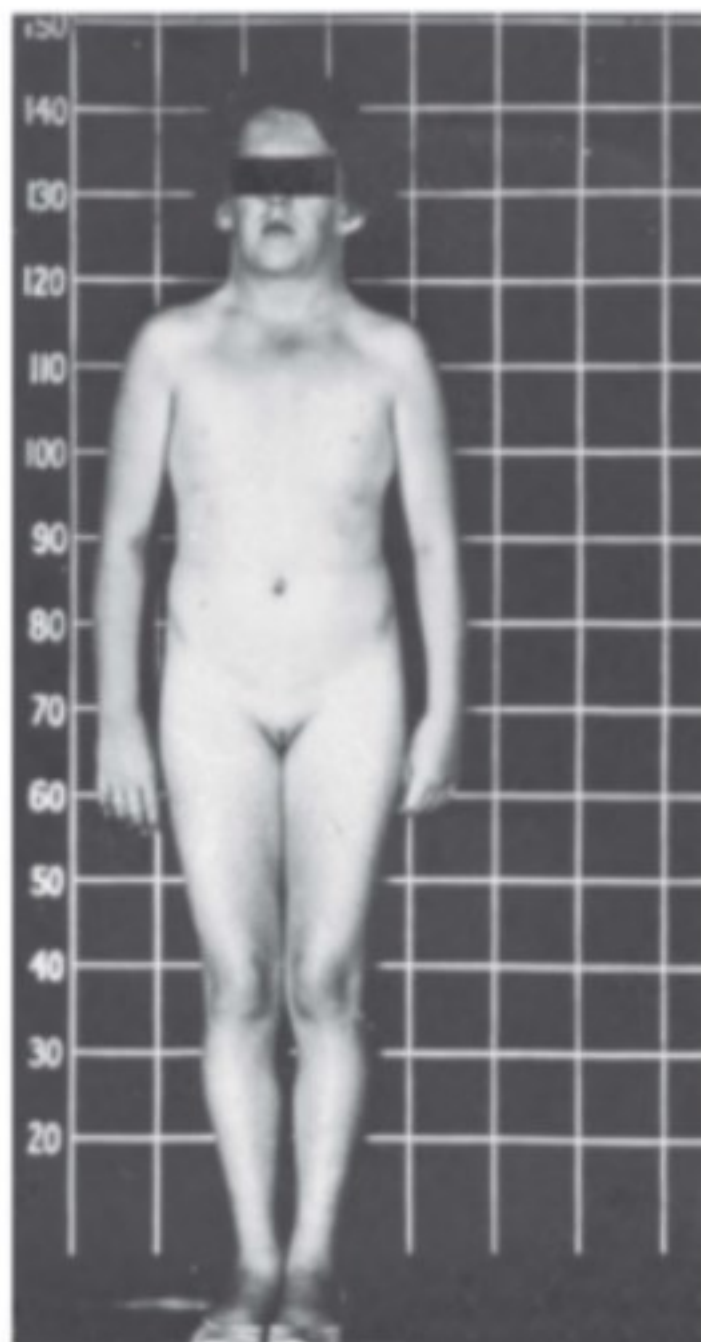
ovariana, a gônada se desenvolve com linhagens normais até pouco antes do aparecimento esperado dos primeiros ovócitos. Em todos os casos com disponibilidade de cortes histológicos do ligamento largo (do útero) para estudo, foi possível identificar-se o ducto e os túbulos mesonéfricos — estruturas do ligamento largo encontradas em mulheres normais.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Em meninas recém-nascidas — A recém-nascida com ovários em fita mostra, frequentemente, edema das mãos e dos pés. Histologicamente, esse edema está associado com grandes espaços vasculares dilatados. Com esses achados, é obviamente desejável obter-se um cariótipo. No entanto, algumas crianças com ovários em fita — particularmente as que não têm anormalidades somáticas ou têm poucas — não podem ser reconhecidas ao nascimento.

2. Em adolescentes — O interessante e característico achado clínico na maioria dessas pacientes é sua baixa estatura. As pacientes típicas raramente alcançam a altura de 1,5 m (Fig. 3-8). Além disso, o infantilismo sexual é um achado notável. Como se mencionou anteriormente, várias anormalidades somáticas podem estar presentes; por definição, se duas ou mais dessas anormalidades são notadas, a paciente pode ser considerada afetada pela síndrome de Turner. A maioria dessas pacientes tem somente um cromossomo X normal, e dois terços delas não têm outro cromossomo sexual. Pacientes com estatura normal, sem anormalidades somáticas, também podem ter gônadas em fita. Nessas circunstâncias, existe a probabilidade de que contenham uma linhagem celular com dois cromossomos sexuais normais, mas, com frequência, uma segunda linhagem com um único cromossomo X. No entanto, os achados internos são exatamente os mesmos das pacientes com a síndrome de Turner clássica.



▲ **Figura 3-8** Paciente com síndrome de Turner. (Reproduzida, com permissão, de Jones, HW Jr, Scott, WW. *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1971.)

B. Achados laboratoriais

Um achado importante em pacientes de qualquer idade — mas especialmente após a puberdade esperada, isto é, em torno dos 12 anos — é a elevação da produção total de gonadotrofinas. Sob um ponto de vista prático, a deficiência ovariana, em pacientes com mais de 15 anos de idade, não pode ser considerada uma possibilidade diagnóstica, a menos que os níveis séricos do hormônio folículo-estimulante e do hormônio luteinizante sejam superiores a 50 mIU/mL e 90 mIU/mL, respectivamente.

As funções endócrinas não gonadais são normais. A excreção urinária de estrogênios é baixa, e o índice de maturação e outros índices da secreção vaginal são desviados bem à esquerda.

► Tratamento

A terapia substitutiva com estrogênio é necessária para o desenvolvimento das características (sexuais) secundárias.

A terapia com hormônio de crescimento aumentará a estatura. É incerto se a estatura definitiva será maior do que, de outro modo, poderia ser, mas evidências atuais sugerem que ela será.

A incidência de degeneração maligna está aumentada nas gônadas em fita de pacientes que tenham um cromossomo Y, quando comparadas aos homens normais. Recomenda-se a remoção cirúrgica das fitas de todas as pacientes com um cromossomo Y.

2. Hermafroditismo verdadeiro

Pela definição clássica, existe hermafroditismo verdadeiro quando podem ser demonstrados, em um paciente, tanto o tecido ovariano como o testicular. Em humanos, o cromossomo Y contém material genético que normalmente é responsável pelo desenvolvimento dos testículos; esse material é ativo, mesmo quando estão presentes cromossomos X múltiplos. Assim, na síndrome de Klinefelter, um testículo se desenvolve até com 4 cromossomos X e somente um Y. Inversamente (com raras exceções), não é observado o desenvolvimento de um testículo na ausência do cromossomo Y. As exceções são encontradas nos hermafroditas verdadeiros e nos homens XX, nos quais o tecido testicular se desenvolveu em associação com um complemento cromossômico sexual XX.

► Achados clínicos

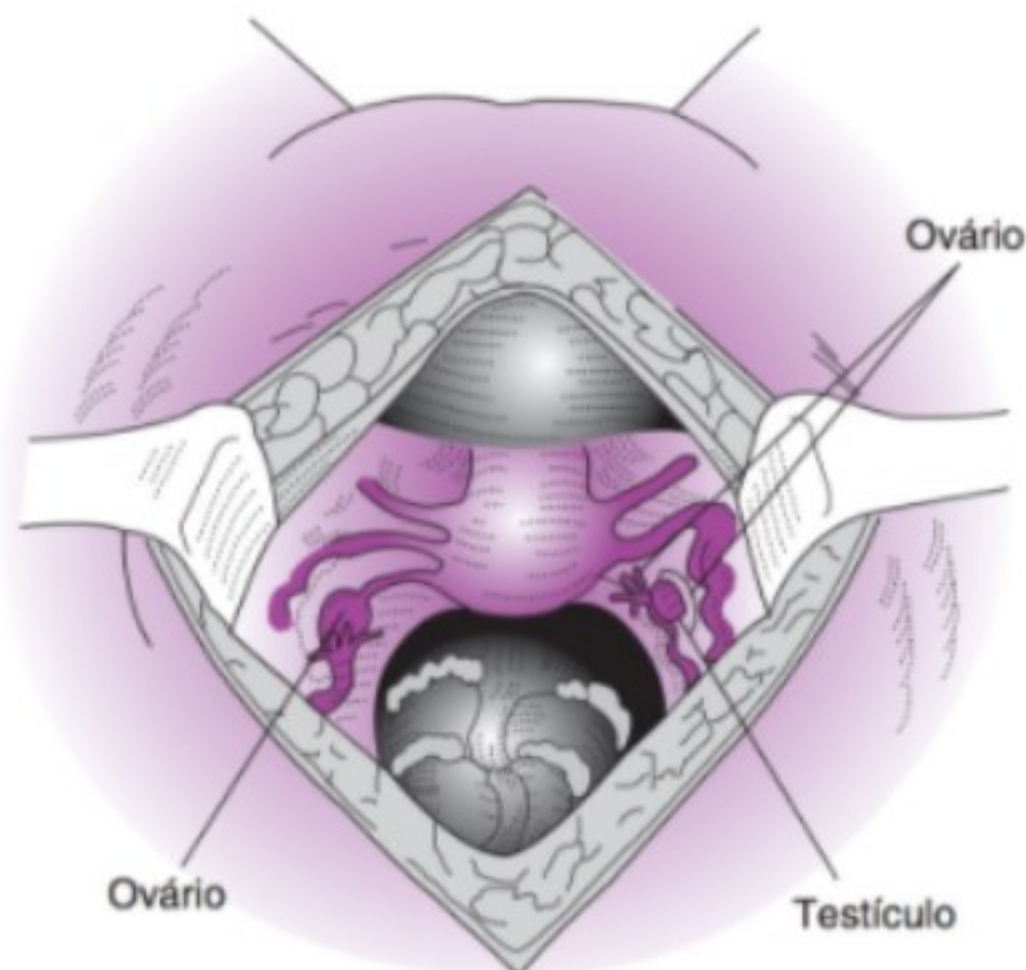
A. Sinais e sintomas

Nenhum aspecto clinicamente exclusivo distingue o hermafroditismo verdadeiro de outras formas de intersexualidade. Portanto, o diagnóstico deve ser considerado em uma criança com alguma forma de intersexualidade, excetuando-se somente aquelas com uma influência virilizante contínua, como, por exemplo, a hiperplasia suprarrenal congênita. É possível confirmar o diagnóstico após o início da puberdade, quando certas características clínicas se evidenciam, mas o diagnóstico pode e deve ser feito na infância.

Antigamente, a maior parte dos hermafroditas verdadeiros tinha de ser criada como homem, devido à sua genitália externa de aparência masculina (Fig. 3-9). Todavia, com o diagnóstico precoce, a maioria deve ser criada como feminina.



▲ **Figura 3-9** Genitália externa de um paciente com hermafroditismo verdadeiro. (Reproduzida, com permissão, de Jones, HW Jr, Scott, WW. *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1971.)



▲ **Figura 3-10** Genitália interna de um paciente com hermafroditismo verdadeiro. (Reproduzida, com permissão, de Jones, HW Jr, Scott, WW. *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1971.)

Quase todos os hermafroditas verdadeiros desenvolvem mamas do tipo feminino. Isso ajuda a distinguir-se o hermafroditismo masculino* do hermafroditismo verdadeiro, porque alguns hermafroditas masculinos, excetuando-se os indivíduos com hermafroditismo feminizante familiar, desenvolvem grandes mamas.

Muitos hermafroditas verdadeiros menstruam. A presença ou ausência de menstruação é determinada, em parte, pelo desenvolvimento do útero; muitos hermafroditas verdadeiros têm um desenvolvimento rudimentar ou ausente dos ductos müllerianos (Fig. 3-10).

Poucos pacientes hermafroditas verdadeiros que tinham útero, e menstruaram após a remoção cirúrgica do tecido testicular, engravidaram e deram à luz crianças normais.

B. Complementos cromossômicos sexuais

A maioria dos hermafroditas verdadeiros tem corpúsculos de cromatina X e cariótipos indistinguíveis do de mulheres normais. Em compensação, há o relato de que alguns pacientes que não são diferenciados clinicamente de outros hermafroditas verdadeiros têm cariótipos variados — por exemplo, foram identificadas diversas pessoas quiméricas com cariótipos 46,XX/46,XY.

Nos hermafroditas verdadeiros, o testículo é competente em suas funções supressoras müllerianas, mas um ovoteste talvez

* N. de T. No Brasil, prefere-se usar a denominação hermafroditismo apenas para o hermafroditismo verdadeiro, ou seja, quando há presença de tecidos das gônadas masculina e feminina em um mesmo indivíduo. No presente caso e nos demais casos análogos, nos quais há presença de tecido gonadal somente de um sexo, usa-se o termo pseudo-hermafroditismo para designá-los; quando o tecido gonadal presente é masculino, denomina-se pseudo-hermafroditismo masculino; quando é feminino, denomina-se pseudo-hermafroditismo feminino.)

se comporte como um ovário, na medida em que sua função supressora mülleriana estiver envolvida. O testículo ou ovoteste do hermafrodita verdadeiro é tão competente para masculinizar a genitália externa quanto o testículo de um paciente com o tipo virilizante de hermafroditismo masculino. Isso não se relaciona com o cariótipo.

O mapeamento de deleções, por hibridização do DNA, tem mostrado que a maioria dos hermafroditas verdadeiros XX (mas nem todos) tem sequências específicas do cromossomo Y. A permutação anormal de um segmento do cromossomo Y para o cromossomo X, na meiose, pode explicar alguns casos. Esse último comentário se apoia no encontro de um resultado positivo no teste sobre a presença do antígeno H-Y em alguns pacientes hermafroditas verdadeiros com cariótipo 46,XX.

Em geral, o quadro clínico do hermafroditismo verdadeiro não é compatível com o de outros tipos de anomalias cromossômicas mais amplas. Por exemplo, pouquíssimos hermafroditas verdadeiros mostram a associação de anomalias somáticas, e quase nunca apresentam deficiência mental.

► Tratamento

Os princípios terapêuticos do hermafroditismo verdadeiro não diferem dos utilizados no hermafroditismo em geral. O tratamento pode ser resumido na indicação da remoção cirúrgica de órgãos contraditórios e na reconstrução da genitália externa em harmonia com o sexo de criação. O problema especial, nesse grupo, é como estabelecer com certeza o caráter da gônada. Isso é particularmente difícil na presença de um ovoteste, pois seu reconhecimento por meio de características macroscópicas é sabidamente impreciso, e não se deve remover uma grande porção da gônada para estudo. Em algumas circunstâncias, o tecido gonadal de um sexo está completamente embutido na estrutura gonadal primária do sexo oposto.

3. Síndrome de Klinefelter

Esta condição, descrita pela primeira vez em 1942, por Klinefelter, Reifenshtein e Albright, ocorre somente em homens manifestos. Como originalmente descrita, caracteriza-se por testículos pequenos, azoospermia, ginecomastia, genitália externa relativamente normal e, sob outros aspectos, desenvolvimento somático médio. São característicos os altos níveis de gonadotrofina na urina ou no soro.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Por definição, esta síndrome aplica-se somente a indivíduos criados como homens. A doença não é reconhecível antes da puberdade, exceto pelo rastreamento rotineiro de crianças recém-nascidas. A maioria dos pacientes vai consultar dos 16 aos 40 anos de idade.

O desenvolvimento somático pode ser normal durante toda a infância. O crescimento e o desenvolvimento muscular também podem estar dentro dos limites normais. A maior parte dos pacientes têm aparência geral normal e nenhuma queixa referente a essa anormalidade, que frequentemente é descoberta durante um exame físico de rotina ou um exame de infertilidade.

Na publicação original de Klinefelter e colaboradores, a ginecomastia era considerada uma parte essencial da síndrome. Desde então, todavia, têm sido relatados casos sem ginecomastia. A genitália externa é formada perfeitamente e, na maioria dos pacientes, é razoavelmente bem desenvolvida. Em geral, a ereção e o intercuro sexual são satisfatórios.

Não há história de atraso na descida dos testículos nos casos típicos, encontrando-se os testículos no escroto, nem há também qualquer relato de trauma ou doença testicular. Embora uma história de orquite por caxumba (parotidite epidêmica) seja ocasionalmente evocada, essa doença não está correlacionada com a síndrome. No entanto, frequentemente os testículos são muito pequenos e contrastam com o restante da genitália (cerca de $1,5 \times 1,5$ cm).

Muitas vezes, estão presentes sintomas psicológicos nesta síndrome, cujos estudos, em sua maioria, foram realizados em instituições psiquiátricas. A gravidade dos transtornos psicológicos parece estar relacionada, em parte, ao número extra de cromossomos X — por exemplo, estima-se que aproximadamente 25% dos pacientes XXY tenham algum grau de deficiência mental.

B. Achados laboratoriais

Uma das características clínicas extremamente importantes da síndrome de Klinefelter é a quantidade excessiva de gonadotrofina hipofise encontrada em exames de soro ou urina.

A excreção urinária de 17-cetosteroides neutros varia de níveis relativamente normais a definidamente subnormais. Existe uma correlação aproximada entre o grau de hipogonadismo (atividade funcional anormalmente diminuída das células intersticiais de Leydig), quando avaliado clinicamente, e uma taxa baixa de excreção de 17-cetosteroides.

C. Achados histológicos e citogenéticos

A síndrome de Klinefelter pode ser considerada uma forma de deficiência testicular primária.

Alguns autores classificaram uma variedade de formas de atrofia testicular como subtipos da síndrome de Klinefelter. Mesmo assim, Klinefelter acreditava que somente os pacientes que têm uma anormalidade cromossômica poderiam ser considerados portadores dessa síndrome. O exame microscópico do testículo adulto mostra que os túbulos seminíferos não têm epitélio e são contraídos e hialinizados. Além disso, contêm grandes quantidades de fibras elásticas e células de Leydig.

Provavelmente, os homens com corpúsculos de cromatina X positiva têm síndrome de Klinefelter. A anomalia sexual nuclear reflete uma anormalidade genética básica na constituição cromossômica sexual. Todos os casos estudados têm pelo menos dois cromossomos X e um cromossomo Y. A anormalidade mais comum na constituição cromossômica sexual é XXY, mas a literatura ainda registra XXXY, XXYY, XXXXY e XXXYY, além de mosaicos de XX/XXY, XY/XXY, XY/XXXY e XXXY/XXXY. Em todos os exemplos, com exceção do mosaico XX/XXY, está presente um cromossomo Y em todas as células. A partir desses padrões, é óbvio que o cromossomo Y tem um impulso formador de testículos muito forte, que pode agir apesar da presença de quatro cromossomos X.

Assim, os pacientes com síndrome de Klinefelter terão não apenas um corpúsculo de cromatina X positiva, mas também um corpúsculo de cromatina Y positiva.

A constituição cromossômica sexual anormal causa a diferenciação de um testículo anormal, levando à deficiência testicular na vida adulta. Ao nascimento ou antes da puberdade, os testículos mostram notável deficiência ou ausência de células germinativas.

Em rastreamentos de berçário, a frequência de meninos com corpúsculos de cromatina X positivos foi estimada em 2,65 por 1.000 nativos masculinos.

► Tratamento

Não há tratamento para as duas principais queixas desses pacientes: infertilidade e ginecomastia. Nenhum produto hipofisário é eficaz na regeneração do epitélio tubular hialinizado ou na estimulação da gametogênese. Além disso, nenhum regime hormonal é eficaz para tratar a hipertrofia mamária. Quando as mamas se tornam um problema psicológico exorbitante, a remoção cirúrgica talvez seja um procedimento satisfatório. Em pacientes que têm sintomas clínicos de hipogonadismo, a terapia substitutiva com testosterona é um importante auxílio psicofisiológico. Espermatozoides de doador podem ser oferecidos aos pacientes para tratamento da infertilidade.

4. Homens com duplo-X

São relatados alguns casos de homens adultos com pênis levemente hipoplásico e testículos diminutos, porém sem outra indicação de desenvolvimento sexual anormal. Esses homens são estéreis. Ao contrário dos que têm síndrome de Klinefelter, não apresentam desenvolvimento anormal das mamas, e são clinicamente muito semelhantes aos pacientes com a síndrome de Del Castillo (disgenesia testicular). No entanto, os homens XX têm cromatina sexual positiva e cariótipo feminino normal. Esses podem ser exemplos extremos de reversão sexual, que geralmente é parcial no hermafroditismo verdadeiro.

5. Síndromes com múltiplos X

A detecção de mais de um corpúsculo de cromatina X em uma célula indica a presença de mais de dois cromossomos X nessa célula. Em muitos pacientes, esse achado está associado a mosaicismo, e seu quadro clínico é controlado por esse fato — por exemplo, se uma das linhagens do mosaicismo for 45,X, é provável que ocorra agenesia gonadal. Existem pessoas, também, que não parecem ter mosaicismo, mas têm um número anormal de cromossomos X em todas as células. Nessas pessoas, o complemento cromossômico sexual mais comum é XXX (síndrome do triplo-X), mas também são relatados XXXX (síndrome do tetra-X) e XXXXX (síndrome do penta-X).

Um cromossomo X adicional não parece ter um efeito condzente sobre a diferenciação sexual. As proporções corporais da pessoa que o possui são normais, sendo normalmente feminina sua genitália externa. Foram examinadas várias dessas pessoas na laparotomia, não sendo encontrada qualquer anormalidade ovariana compatível. Em alguns casos, o número de folículos parecia estar reduzido, e no mínimo em um caso os ovários eram

diminutos e o estroma ovariano, pouco diferenciado. Cerca de 20% das pacientes pós-púberes com a síndrome do triplo-X relatam vários graus de amenorreia ou alguma irregularidade na menstruação. No entanto, a maior parte dessas pacientes tem história de menstruação normal e fertilidade comprovada.

Quase todos os pacientes que têm síndromes com múltiplos X mostram algum grau de deficiência mental. Alguns têm características mongoloides (as mães desses pacientes tendem a ser mais idosas do que as mães de crianças normais, como ocorre com a síndrome de Down). Talvez esses achados sejam parcialmente circunstanciais, uma vez que a maioria dos referidos pacientes foi descoberta durante averiguações realizadas em instituições psiquiátricas. O ponto clínico importante é que as crianças com deficiência mental devem ser submetidas a estudo cromossômico.

Regularmente, a prole de mães com triplo-X é normal. Isso é surpreendente, porque, teoricamente, nesses casos, a meiose deve produzir igual número de ovócitos com um e com dois cromossomos X, e a fertilização de ovócitos anormais XX dará origem a indivíduos XXX e XXY. Todavia, a condição de triplo-X parece seletiva para ovócitos e zigotos normais.

O diagnóstico dessa síndrome se faz pela identificação de uma alta porcentagem de células com dois corpúsculos de cromatina X no esfregaço da mucosa oral e pela detecção de 47 cromossomos, com um cariótipo mostrando um cromossomo X extra em todas as células cultivadas do sangue periférico. Deve-se notar que, no exame do esfregaço bucal, algumas células têm somente um corpúsculo de cromatina X. Então, com base no exame da cromatina, se poderia suspeitar de mosaicismo XX/XXX. Na realidade, em pacientes com triplo-X, apenas um tipo único de célula pode ser demonstrado em culturas de células do sangue periférico. A ausência do segundo corpúsculo de cromatina X em algumas células somáticas pode resultar do momento do exame da célula (durante a interfase) e da orientação espacial, que poderiam ter impedido a visualização dos dois corpúsculos de cromatina X (adjacentes à membrana nuclear). Nessa síndrome, o número de células que contêm 1 ou 2 corpúsculos de cromatina X é muito alto — no mínimo, 60-80%, quando comparado ao limite superior, em torno de 40%, em mulheres normais.

6. Hermafroditismo feminino devido à hiperplasia suprarrenal congênita



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Pseudo-hermafroditismo feminino, genitália ambígua com hipertrofia do clitóris e, ocasionalmente, persistência do seio urogenital.
- ▶ Aparecimento precoce dos pelos pubianos; hirsutismo; nanismo.
- ▶ Nível elevado de 17-cetosteroides; o pregnanotriol pode estar aumentado.
- ▶ Nível sérico elevado de 17-hidroxiprogesterona.
- ▶ Ocasionalmente, associado com desequilíbrio hidreletrolítico — particularmente no período neonatal.

Considerações gerais

O hermafroditismo feminino devido à hiperplasia suprarrenal congênita é uma síndrome clínica claramente delineada. Essa síndrome tem sido mais bem entendida desde a descoberta de que a cortisona pode interromper, com sucesso, a virilização. O problema geralmente é devido à falta de um gene necessário para a 21-hidroxilação na biossíntese do cortisol.

Se o diagnóstico não for feito na infância, ocorre uma série de eventos lamentáveis. Visto que as glândulas suprarrenais secretam uma quantidade anormalmente grande de esteroide virilizante, mesmo durante a vida embrionária, essas crianças nascem com genitália anormal (Fig. 3-11). Em casos extremos, há fusão das pregas labioescrotales e, raramente, até formação de uma uretra peniana. O clitóris é demasiadamente aumentado, de tal modo que pode ser confundido com um pênis (Fig. 3-12). Nenhuma gônada é palpável no interior das pregas labioescrotales fusionadas, e sua ausência, às vezes, dá origem à impressão errônea de criptorquidismo masculino. Em geral, existe um meato urinário único na base do falo, e a vagina penetra no seio urogenital persistente, como é observado na Figura 3-13.

Durante a infância, desde que não existam distúrbios eletrolíticos graves, essas crianças crescem mais rapidamente do que as normais. Por algum tempo, ultrapassam consideravelmente a média, tanto na estatura quanto no peso. Lamentavelmente, ocorre o fechamento epifisário em torno dos 10 anos de idade e, conseqüentemente, esses indivíduos, quando adultos, são muito mais baixos do que os normais (Fig. 3-14).



▲ **Figura 3-11** Genitália externa de uma paciente do sexo feminino com hiperplasia suprarrenal virilizante congênita. Compare com a Figura 3-12. (Reproduzida, com permissão, de Jones, HW Jr, Scott, WW. *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1971.)



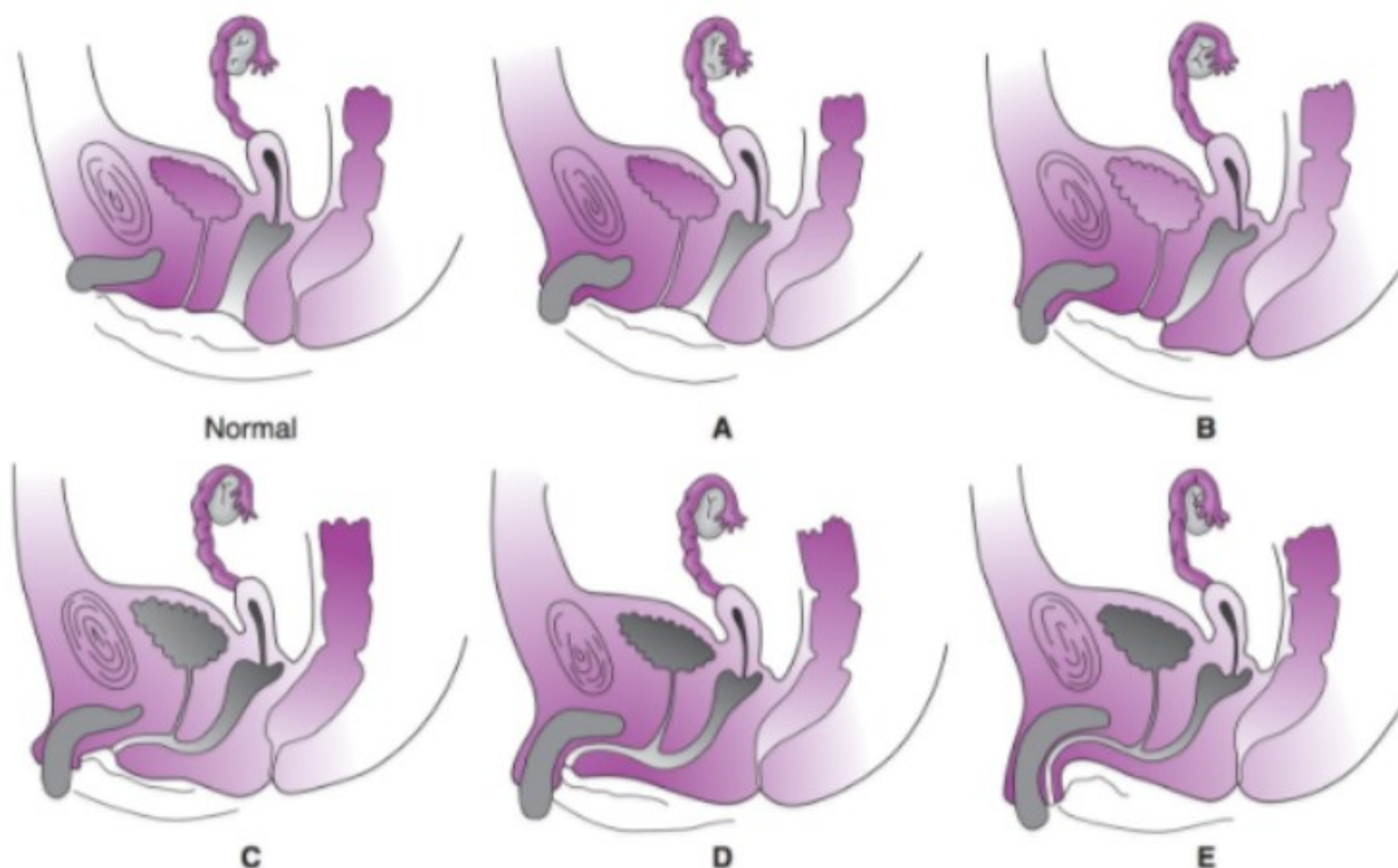
▲ **Figura 3-12** Genitália externa de uma paciente do sexo feminino com hiperplasia suprarrenal virilizante congênita. Esta é uma deformidade mais grave do que a mostrada na Figura 3-11.

O processo de virilização inicia precocemente. Os pelos púbicos podem aparecer aos 2 anos de idade, mas em geral surgem um pouco mais tarde. Segue-se o crescimento de pelos axilares e, finalmente, o aparecimento de pelos corporais e barba, que pode ser espessa e requerer barbação diária. Pode haver o desenvolvimento precoce de acne, mas a puberdade jamais se

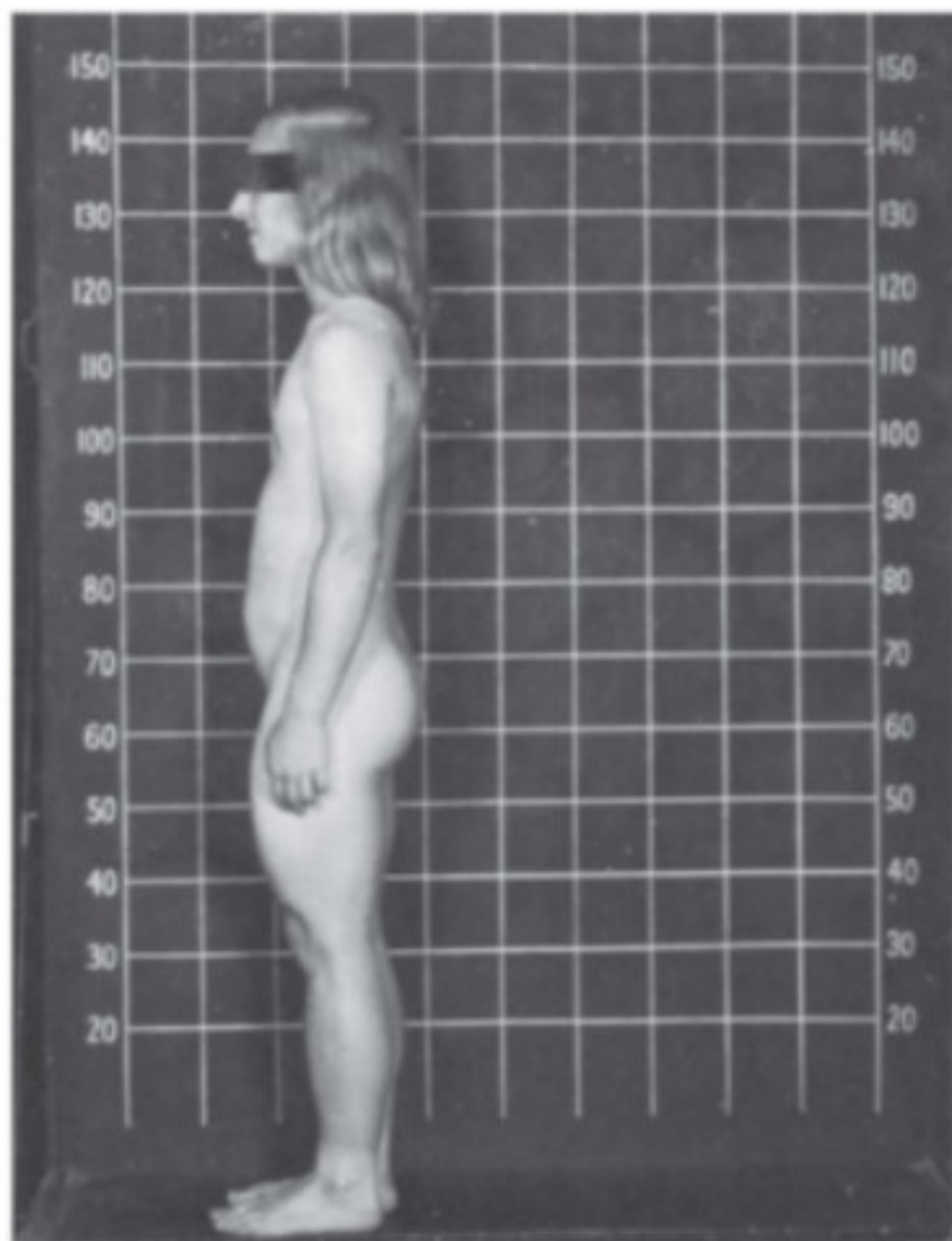
segue; não há o desenvolvimento de mamas, nem a ocorrência de menstruação. Durante todo o processo, os níveis séricos de andrógenos e 17-hidroxiprogesterona são anormalmente altos.

Embora a principal preocupação aqui seja com essa anormalidade em mulheres, deve-se mencionar que a hiperplasia suprarrenal do tipo adrenogenital ainda pode ocorrer em homens, nos quais é denominada macrogenitosomia precoce. O desenvolvimento sexual progride rapidamente, e os órgãos sexuais alcançam o tamanho de adulto em uma idade precoce. Assim como no sexo feminino, os pelos púbicos e a acne surgem extraordinariamente cedo, e a voz torna-se grave. Em geral, os testículos estão no escroto; contudo, no início da infância, continuam pequenos e imaturos, ainda que a genitália tenha dimensões de adulto. Na vida adulta, os testículos geralmente aumentam de tamanho, e ocorre a espermatogênese, possibilitando taxas de fertilização semelhantes às da população-controle. O desenvolvimento somático do homem corresponde ao da mulher; quando criança, o homem ultrapassa a média em estatura e vigor, porém (se não tratado) quando adulto é atarracado, musculoso e com estatura bem abaixo da média.

Tanto os homens quanto as mulheres com esse distúrbio — mas especialmente os homens — podem ter o problema complicador do desequilíbrio de eletrólitos. Na infância, manifesta-se por vômitos, perda progressiva de peso e desidratação, podendo ser fatal, a menos que seja reconhecido imediatamente. Os sinais característicos são um nível sérico de sódio excessivamente baixo, nível baixo da capacidade de combinação do CO_2 e



▲ **Figura 3-13** Vista sagital de deformidades genitais de gravidade crescente (A-E) na hiperplasia suprarrenal virilizante congênita. (Redesenhada e reproduzida, com permissão, de Verkauf, BS, Jones, HW Jr. Masculinization of the female genitalia in congenital suprarrenal hyperplasia. *South Med J* 1970;63:634-638.)



▲ **Figura 3-14** Adulto com hiperplasia suprarrenal virilizante não tratada. Observe a baixa estatura e os membros relativamente curtos. (Reproduzida, com permissão, de Jones, HW Jr, Scott, WW. *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1971.)

nível alto de potássio. Essa condição é, às vezes, diagnosticada erroneamente como estenose pilórica congênita.

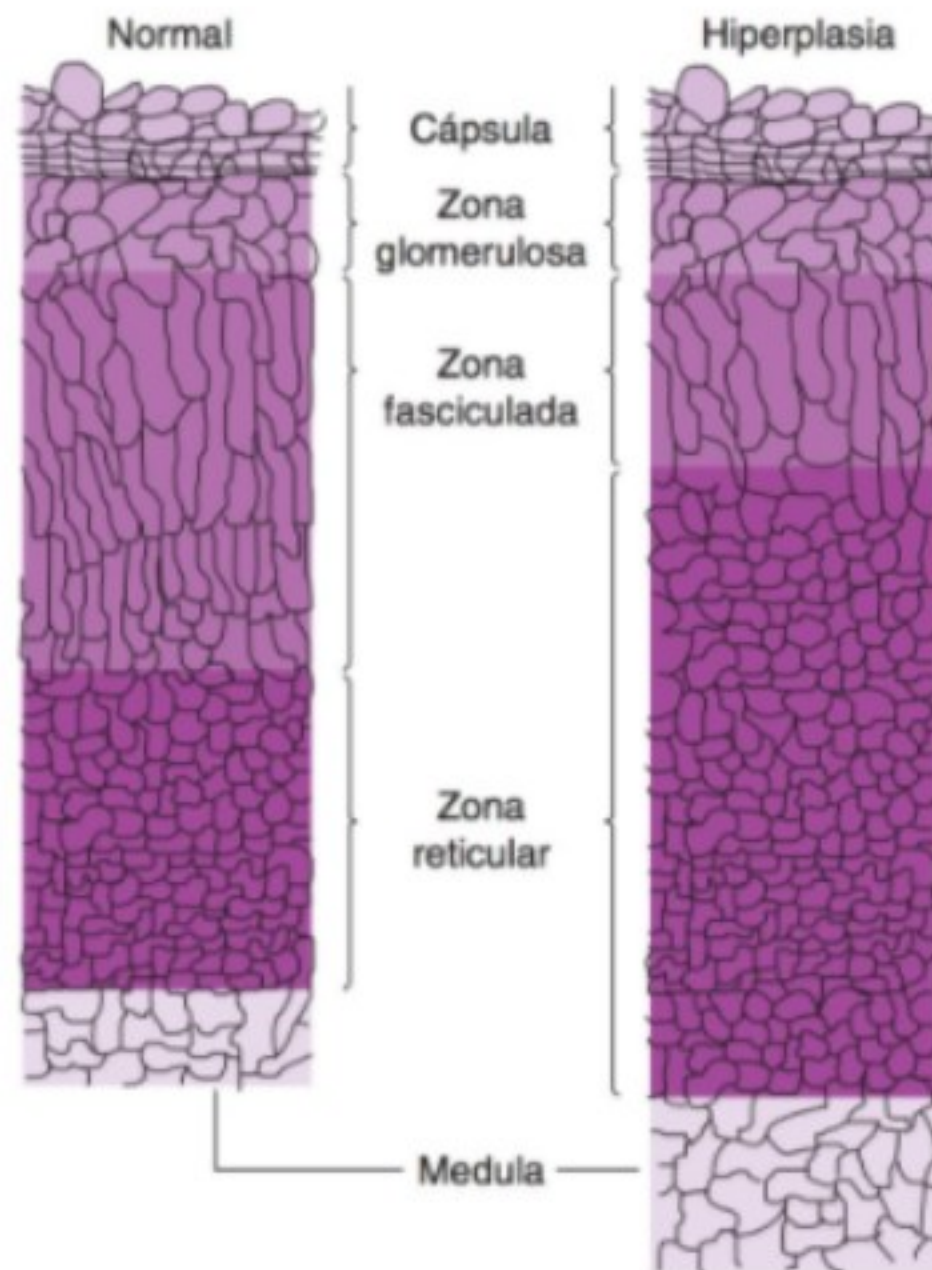
Alguns desses pacientes têm deficiência na 11-hidroxilação, que está associada com hipertensão e virilização.

► Histologia suprarrenal

As mudanças suprarrenais concentram-se em uma hiperplasia reticular, que se torna mais marcante à medida que o paciente cresce. Em algumas ocasiões, a glomerular pode participar da hiperplasia, mas a fascicular está em quantidade muito reduzida ou inteiramente ausente. Os exames lipídicos mostram ausência de lipídeos fasciculares e glomerulares, mas uma reação lipídica anormalmente forte na zona reticular (Fig. 3-15).

► Histologia ovariana

As alterações ovarianas podem ser resumidas com a afirmativa de que, em toda a infância e adolescência, há desenvolvimento folicular normal até a fase do antro, mas nenhuma evidência de ovulação. Com a idade crescente, ocorre cada vez menos atividade folicular, e os folículos primordiais desaparecem. Esse desaparecimento não deve ser completo, no entanto, pois a terapia com cortisona, mesmo em adultas, geralmente resulta em menstruação ovulatória após 4-6 meses de tratamento.

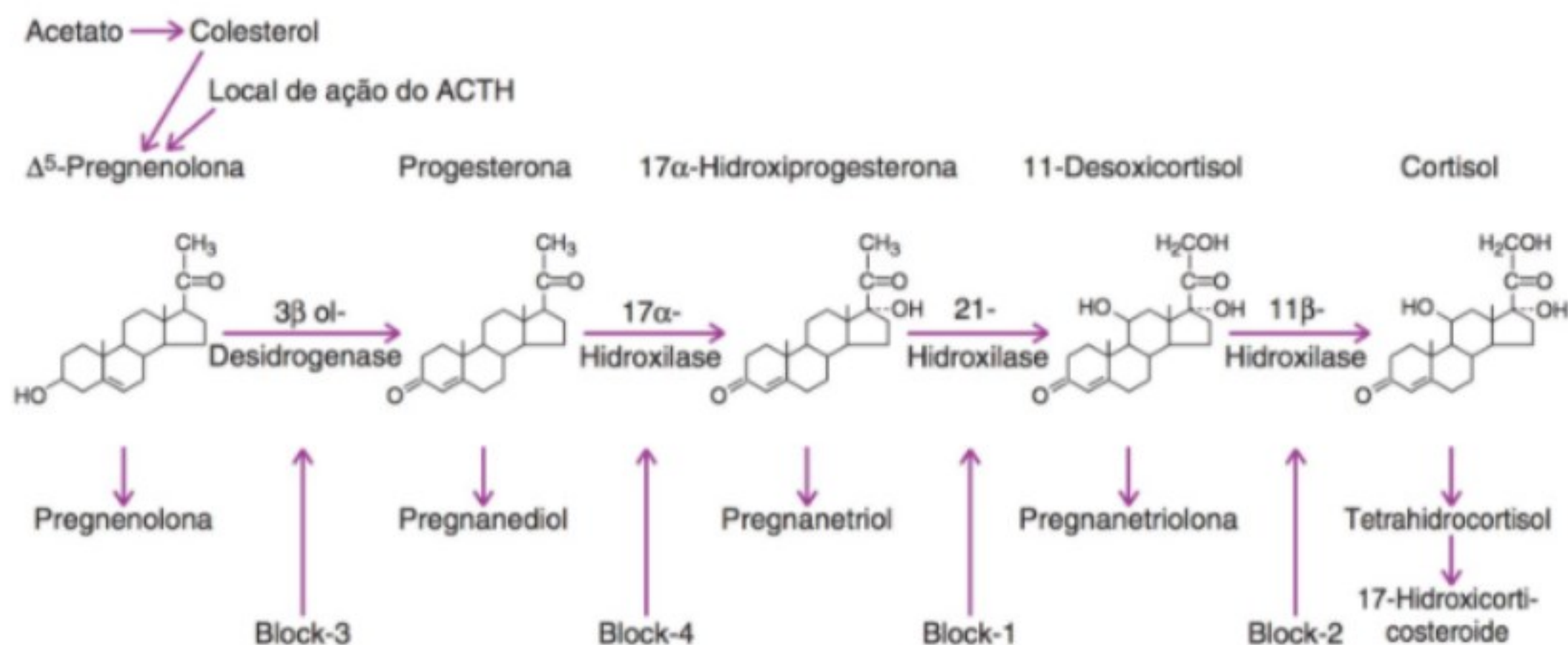


▲ **Figura 3-15** Arquitetura suprarrenal normal e histologia suprarrenal na hiperplasia suprarrenal virilizante congênita. Observe o grande aumento relativo na zona reticular.

► Anomalias do desenvolvimento do tubérculo genital e derivados do seio urogenital

O falo é composto por dois corpos cavernosos laterais, mas o corpo esponjoso normalmente está ausente. O meato urinário externo está localizado, com maior frequência, na base do falo (Fig. 3-11). Na Figura 3-12, observa-se um caso raro, em que a uretra estende-se até a extremidade do clitóris. A glândula e o prepúcio do pênis estão presentes e são indistinguíveis dessas estruturas no homem. As pregas labioescrotaais são caracteristicamente fusionadas na linha mediana, dando uma aparência de escroto com uma rafe mediana do períneo; no entanto, raramente chegam ao tamanho normal do escroto. Nenhuma gônada é palpável no interior das pregas labioescrotaais. Quando a anomalia não é grave (p. ex., em pacientes com virilização pós-natal), a fusão das pregas labioescrotaais não é completa, e por retração moderada frequentemente é possível localizar não apenas o meato urinário externo situado normalmente, mas também o orifício da vagina.

Há casos em que a paciente não tem comunicação alguma entre o seio urogenital e a vagina. Em caso algum, a vagina comunica-se com a porção do seio urogenital que dá origem à uretra feminina ou à uretra prostática. Em vez disso, a comunicação vaginal se dá por meio de derivados caudais do seio urogenital; assim, felizmente, o mecanismo de esfíncter não está envolvido, e a comunicação anômala ocorre com a porção do seio urogenital que se desenvolve como vestibulo da vagina na mulher e como uretra membranosa no homem. Sob o ponto



▲ **Figura 3-16** Etapas enzimáticas na síntese do cortisol. Localização dos defeitos na hiperplasia suprarrenal congênita.

de vista ginecológico, é muito mais significativo afirmar que a vagina e a uretra (feminina) penetram em um seio urogenital persistente do que dizer que a vagina penetra na uretra (membranosa [masculina]). Essa conclusão lança alguma dúvida sobre a significância embriológica do utrículo prostático, que, em geral, se diz representar o homólogo da vagina no homem normal.

► Alterações hormonais

Ocorrem alterações endócrinas específicas e importantes na hiperplasia suprarrenal congênita do tipo adrenogenital. O diagnóstico definitivo depende da demonstração dessas anormalidades.

A. Estrogênios urinários

A virilização progressiva dos hermafroditas femininos, causada pela hiperplasia suprarrenal, deve sugerir que a secreção de estrogênios é baixa, nessas pacientes, e essa hipótese é subsequentemente sustentada pela condição atrófica do mecanismo folicular ovariano e pelos órgãos-alvo dos estrogênios. Realmente, a determinação fluorométrica e biológica dos estrogênios urinários indica que esses são elevados.

B. Esteroides séricos

O desenvolvimento de técnicas satisfatórias de radioimunoensaio para avaliação de esteroides no soro sanguíneo resultou em uma tendência crescente para exame dos esteroides no soro, em vez dos metabólitos urinários, para se diagnosticar essa condição e monitorar o tratamento. Os perfis dos esteroides séricos de muitos pacientes com esse distúrbio mostram que podem ocorrer numerosos defeitos na biossíntese do cortisol. O defeito mais comum está na etapa da 21-hidroxilase. Os defeitos menos frequentes encontram-se nas etapas da 11-hidroxilase e

da 3-ol-desidrogenase. Raramente, o defeito está na etapa da 17-hidroxilase. Na forma mais comum do distúrbio — deficiência de 21-hidroxilase —, os níveis séricos de 17-hidroxiprogesterona e, em menor extensão, de progesterona são elevados. Isso é facilmente compreensível, quando se recorda que a 17-hidroxiprogesterona é o substrato para a etapa da 21-hidroxilação (Fig. 3-16). Igualmente, nos outros defeitos enzimáticos, os níveis séricos de substratos esteroides são muito elevados.

► Patogênese da hiperplasia suprarrenal congênita

Os defeitos básicos, na hiperplasia suprarrenal virilizante congênita, consistem em uma ou mais deficiências enzimáticas na biossíntese do cortisol (Fig. 3-16). Com a produção reduzida de cortisol, o retrocontrole normal do hipotálamo falha, resultando a produção de quantidades aumentadas do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Essa produção excessiva de ACTH estimula a glândula suprarrenal deficiente a produzir quantidades relativamente normais de cortisol — mas também estimula a produção de quantidades anormalmente grandes de estrogênios e andrógenos pela zona reticular. Nessa superprodução, a preponderância biológica de andrógenos causa virilização. Esses esteroides sexuais anormais suprimem as gonadotrofinas, por isso os pacientes não tratados nunca apresentam puberdade e não menstruam.

Portanto, o tratamento desse distúrbio consiste, em parte, na administração de cortisol exógeno suficiente para suprimir a produção de ACTH até níveis normais. Isso, por sua vez, deve reduzir a superestimulação da suprarrenal, para que essa glândula cesse de produzir quantidades anormalmente grandes de estrogênios e andrógenos. As gonadotrofinas geralmente retornam aos níveis normais, com a consequente feminização da paciente e obtenção da menstruação.

A patogênese do tipo de hiperplasia suprarrenal com perda de sal envolve a deficiência na produção de aldosterona.

► Diagnóstico

Deve-se suspeitar de hermafroditismo devido à hiperplasia suprarrenal congênita em qualquer criança que nasça com genitália externa ambígua ou anormal. É extremamente importante que o diagnóstico seja feito em idade muito precoce, para evitar distúrbios metabólicos indesejáveis.

Todos os pacientes com genitália externa ambígua devem obter uma avaliação de suas características cromossômicas. Em todos os casos de pseudo-hermafroditismo feminino devido à hiperplasia congênita, a composição cromossômica é de uma mulher normal. É muito útil um exame de ultrassonografia pélvica no recém-nascido, para determinar a presença de útero, pois, se for positiva, sugere fortemente que o bebê é feminino.

As determinações críticas são as que se relacionam com os níveis de 17-cetosteroides na urina e 17-hidroxiprogesterona no soro. Se esses níveis forem elevados, o diagnóstico deve ser de hiperplasia suprarrenal congênita ou de tumor. Em recém-nascidos, esse último é muito raro, mas em crianças com mais idade e adultos com 17-cetosteroides elevados a possibilidade de tumor tem de ser considerada. Um dos métodos mais satisfatórios para fazer esse diagnóstico diferencial é tentar suprimir o excesso de andrógenos mediante administração de dexametasona. Em um adulto ou uma criança mais velha, a dose de dexametasona adequada ao teste é de 1,25 mg/45 kg de peso corporal, administrada por via oral durante 7 dias consecutivos. Na hiperplasia suprarrenal congênita, deve ocorrer a supressão de 17-cetosteroides urinários no sétimo dia do teste, para menos de 1 mg/24 h; na presença de tumor, não haverá efeito algum, ou os níveis de 17-cetosteroides aumentarão.

A determinação dos níveis urinários da dehidroepiandrosterona (DHEA) ou séricos do sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) também pode ser útil para diferenciar a hiperplasia suprarrenal congênita de um tumor suprarrenal. Em pacientes com hiperplasia suprarrenal congênita, os níveis dos referidos esteroides podem chegar até o dobro da quantidade normal, ao passo que um tumor suprarrenal está geralmente associado a níveis muito mais altos do que o dobro do nível normal.

Também é importante a determinação dos níveis séricos de sódio e potássio e da capacidade de combinação do CO₂ para averiguar se o equilíbrio eletrolítico está gravemente perturbado.

► Tratamento

O tratamento do hermafroditismo feminino devido à hiperplasia suprarrenal congênita é parcialmente clínico e parcialmente cirúrgico. Originalmente, era administrada a cortisona; atualmente, se sabe que vários derivados da cortisona têm, no mínimo, a mesma eficácia. É mais adequado começar o tratamento com doses relativamente grandes de hidrocortisona, divididas em 3 vezes/dia, por via oral, durante 7-10 dias, para se obter supressão rápida da atividade suprarrenal. Em crianças jovens, a dose inicial é de aproximadamente 25 mg/dia; em pacientes mais velhos, 100 mg/dia. Após a diminuição dos 17-cetosteroides a um nível mais baixo, a dose deve ser reduzida à quantidade mínima necessária para manter a supressão adequada. Isso exige avaliações repetidas da 17-hidroxiprogesterona no plasma, para fins de especificação da dose.

Tem-se constatado que, mesmo com a redução dos 17-cetosteroides urinários aos níveis normais, o nível sérico, mais sensível, de 17-hidroxiprogesterona ainda pode estar elevado. Parece difícil e talvez indesejável suprimir os valores séricos de 17-hidroxiprogesterona ao nível normal, porque isso exige doses de hidrocortisona que tendem a causar sintomas cushingoides.

No tratamento de recém-nascidos com hiperplasia suprarrenal congênita que têm um defeito na regulação de eletrólitos, em geral, é necessário administrar cloreto de sódio em quantidades de 4-6 g/dia, seja por via oral ou parenteral, além da cortisona. Ademais, em geral, é necessário o uso de acetato de fludrocortisona inicialmente. A dose dessa substância depende inteiramente dos níveis de eletrólitos no soro e deve ser seguida serialmente, mas em geral é de 0,05-0,1 mg/dia.

Além do tratamento hormonal desse distúrbio, é comum a necessidade de correção cirúrgica da genitália externa.

Durante a doença aguda ou outro estresse, assim como durante e após uma cirurgia, está indicado o uso adicional de hidrocortisona, para evitar a insuficiência ou o estresse suprarrenal. Nessas circunstâncias, em geral é adequado duplicar-se a dose de manutenção.

7. Hermafroditismo feminino sem masculinização progressiva

As mulheres sem qualquer anormalidade suprarrenal podem sofrer masculinização fetal da genitália externa, com as mesmas características anatômicas encontradas em pacientes com hiperplasia suprarrenal virilizante congênita. Ao contrário das pacientes com a síndrome adrenogenital, as pacientes sem anormalidades suprarrenais não têm níveis elevados de esteroides séricos ou de 17-cetosteroides urinários, nem mostram desenvolvimento sexual precoce ou dificuldades metabólicas associadas com a hiperplasia suprarrenal à medida que crescem. No início da puberdade, pode-se esperar a feminização normal, com menstruação e ovulação.

O diagnóstico de hermafroditismo feminino não devido à anormalidade suprarrenal depende da demonstração de um cariótipo 46,XX e de níveis normais dos esteroides séricos ou dos 17-cetosteroides urinários. Se a fusão das pregas labioescrotais for completa, é necessário determinar a relação exata do seio urogenital com a uretra e a vagina, bem como demonstrar a presença de útero por exame retal, ultrassonografia ou observação endoscópica do colo do útero. Quando há um alto grau de masculinização, o diagnóstico diferencial entre essa condição e o hermafroditismo verdadeiro pode ser muito difícil; em alguns casos, pode ser necessária uma laparotomia exploradora.

► Classificação

As pacientes com esse problema podem ser diagnosticadas devido a várias condições.

1. Andrógeno exógeno:
 - a. Ingestão materna de andrógeno
 - b. Tumor androgênico materno
 - c. Luteoma da gravidez
 - d. Tumor androgênico suprarrenal

2. Idiopático: Nenhuma causa identificável.
3. Especial ou inespecífico: Idêntico ao idiopático, exceto que é associado a várias anomalias somáticas e deficiência mental.
4. Familiar: Uma anomalia muito rara.

8. Hermafroditismo masculino

As pessoas com testículos anormais ou ectópicos podem ter genitália externa tão ambígua ao nascerem, que o seu sexo verdadeiro não é identificável (Fig. 3-17). Na puberdade, essas pessoas tendem a se tornar masculinizadas ou feminizadas, dependendo de fatores que serão discutidos oportunamente. Assim, o *fenótipo* adulto dessas pessoas pode ser normalmente masculino, isto é, sem mamas, ou geralmente feminino, com mamas bem desenvolvidas. Em alguns casos, a genitália externa pode ser indistinguível da genitália de uma mulher normal; em outros, o clitóris pode estar aumentado; e ainda em outros, há fusão dos lábios na linha mediana, resultando no que parece ser um homem hipospádico. Podem estar presentes uma vagina profunda ou rasa, e um colo do útero, útero e tubas uterinas em graus variados de desenvolvimento; no entanto, as estruturas müllerianas frequentemente estão ausentes. As estruturas mesonéfricas podem ser visíveis a olho nu ou ao microscópio. Os pelos corporais podem ser normalmente femininos em sua distribuição e quantidade, ou masculinos em distribuição e em quantidade suficiente para sofrerem arrancamento ou depilação, se a pessoa é criada como



▲ **Figura 3-17** Genitália externa no hermafroditismo masculino. (Reproduzida, com permissão, de Jones, HW Jr, Scott, WW. *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1971.)

uma mulher. Em um grupo especial, os pelos axilares e púbicos estão congenitamente ausentes. Em alguns casos, embora com útero bem desenvolvido, todas as pacientes descritas até agora tinham amenorreia — apesar da interessante possibilidade teórica de sangramento uterino, a partir do endométrio estimulado por estrogênio de origem testicular. Não há evidência de mau funcionamento da suprarrenal. No grupo feminizado, e menos frequentemente no não feminizado, existe uma forte história familiar do distúrbio. Os hermafroditas masculinos criados como mulheres podem casar-se e ser bem ajustados ao seu papel sexual. Outros, especialmente quando houve equívoco com relação ao sexo de criação na infância, podem ser menos atraentes como mulheres, devido à terapia irresoluta. Alguns estudos psiquiátricos indicam que o melhor ajustamento emocional resulta de orientações endócrinas e cirúrgicas, além de medidas psiquiátricas para melhorar as características fundamentais da pessoa. Felizmente, isso é compatível com as possibilidades cirúrgicas e endócrinas dos que são criados como mulheres, porque as técnicas cirúrgicas atuais produzem genitália externa feminina mais satisfatória do que a masculina. Além disso, os testículos de hermafroditas masculinos não são funcionais, pelo menos no que diz respeito à espermatogênese. Somente um terço dos hermafroditas masculinos é apropriado para serem criados como homens.

► Classificação

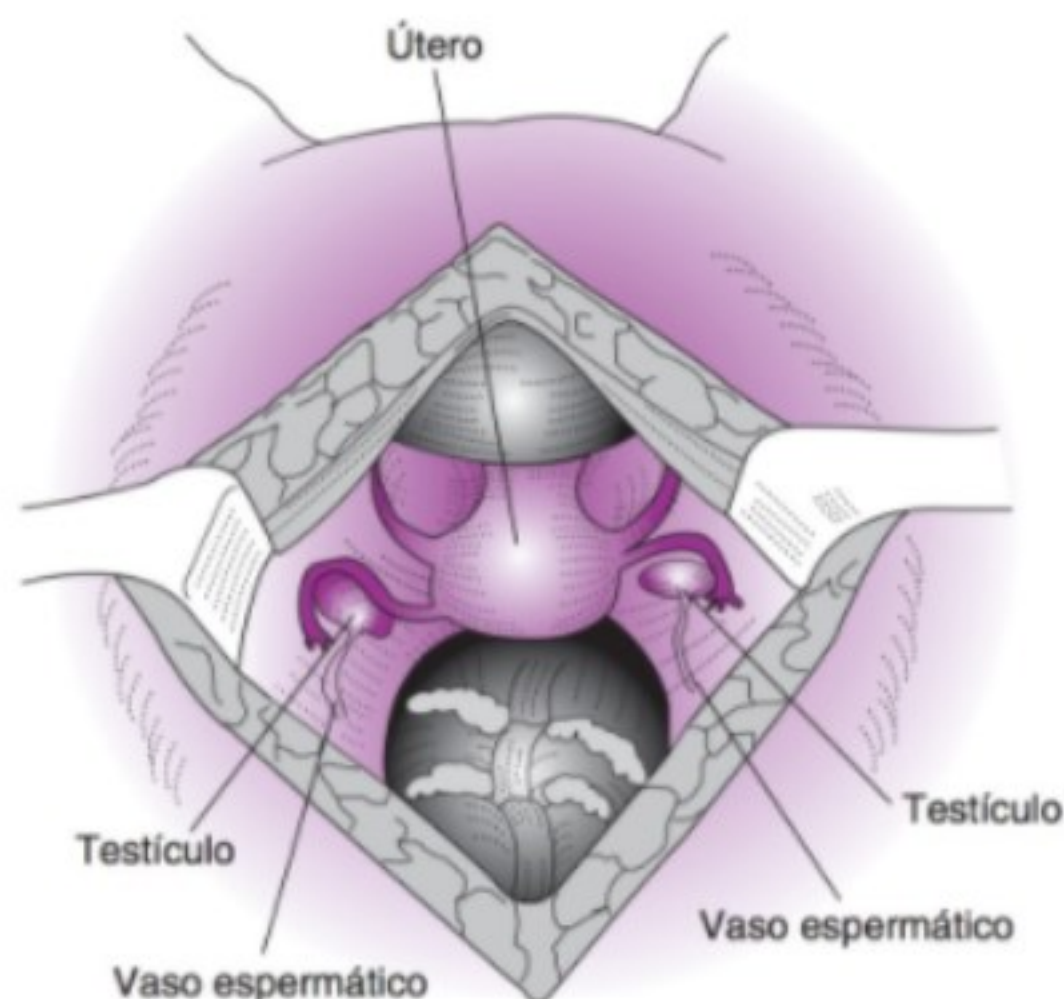
Aproximadamente desde a década de 1970, tem ocorrido um progresso considerável na identificação de defeitos metabólicos específicos que são etiologicamente importantes para as várias formas de hermafroditismo masculino. Os detalhes estão além do escopo deste texto. Contudo, é importante salientar que todos os casos de hermafroditismo masculino têm um defeito na ação biológica da testosterona ou do fator inibidor mülleriano (MIF, em inglês) do testículo. Ademais, atualmente há evidências de que quase todos — se não todos — esses defeitos têm um contexto genético ou citogenético. As causas e os mecanismos patogênicos desses defeitos podem variar, mas a via comum final é um dos dois problemas já mencionados; nos adultos, um estudo das gonadotrofinas e dos esteroides no soro, incluindo os metabólitos intermediários da testosterona, frequentemente pode localizar precisamente um defeito na biossíntese da testosterona. Em outros casos, a ação da testosterona no órgão-alvo pode ser defeituosa. Em crianças, às vezes, esse defeito é mais difícil de identificar, antes da elevação dos níveis de gonadotrofinas na puberdade, mas se pode suspeitar de um problema, observando-se os níveis anormalmente altos de esteroides que atuam como substratos no metabolismo da testosterona. Uma classificação funcional do hermafroditismo masculino é a seguinte:

- I. Hermafroditismo masculino devido a um defeito no sistema nervoso central
 - A. Secreção anormal de gonadotrofina hipófise
 - B. Ausência de secreção de gonadotrofina
- II. Hermafroditismo masculino devido a um defeito gonadal primário
 - A. Defeito identificável na biossíntese de testosterona

1. Defeito na síntese da pregnenolona (hiperplasia suprarrenal lipóide)
 2. Deficiência de 3-hidroxisteroide desidrogenase
 3. Deficiência de 17-hidroxilase
 4. Deficiência de 17,20-desmolase
 5. Deficiência de 17-cetosteróide redutase
 - B. Defeito não identificado no efeito do andrógeno
 - C. Defeito na regressão ductal (Figs. 3-18 e 3-19)
 - D. Destruição gonadal familiar
 - E. Agenesia das células de Leydig
 - F. Disgenesia testicular bilateral
- III. Hermafroditismo masculino devido a defeito do órgão-alvo periférico
- A. Síndrome de insensibilidade ao andrógeno (Fig. 3-20)
 1. Deficiência da proteína de ligação ao andrógeno
 2. Deficiência desconhecida
 - B. Deficiência de 5-redutase
 - C. Anormalidade não identificada do efeito periférico do andrógeno
- IV. Hermafroditismo masculino devido a defeito do cromossomo Y
- A. Mosaicismo do cromossomo Y (diferenciação gonadal assimétrica) (Fig. 3-21)
 - B. Anormalidade estrutural do cromossomo Y
 - C. Cromossomo Y não identificável



▲ **Figura 3-18** Genitália externa no hermafroditismo masculino. (Reproduzida, com permissão, de Jones, HW Jr, Scott, WW. *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1971.)



▲ **Figura 3-19** Genitália interna do paciente cuja genitália externa é mostrada na Figura 3-18.

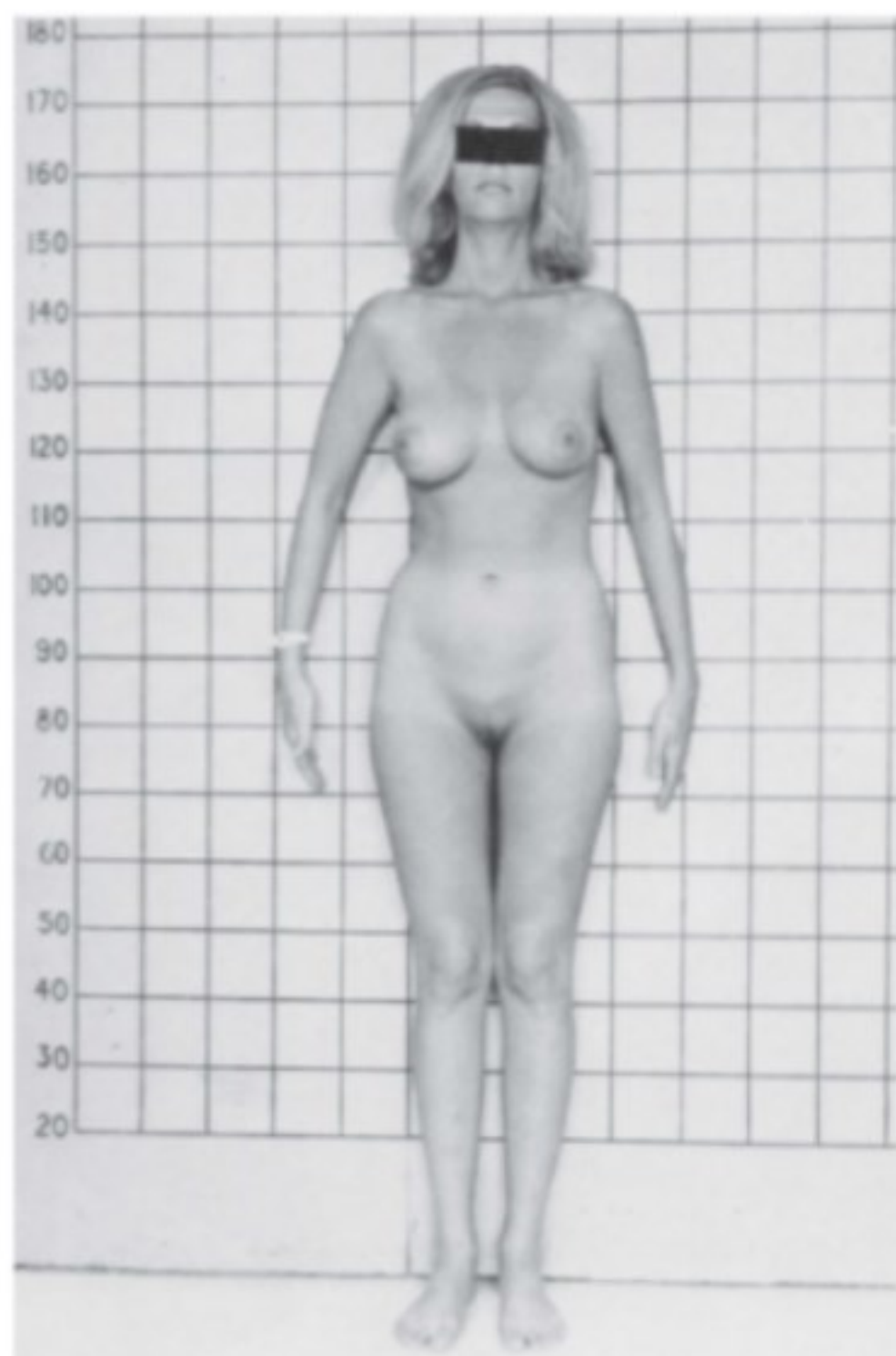
9. Diagnóstico diferencial em crianças com genitália ambígua

É possível um diagnóstico diferencial preciso na maioria dos pacientes com genitália ambígua (Quadro 3-8). Esse diagnóstico requer uma história complexa do uso de medicamentos pela mãe, um estudo complexo dos cromossomos sexuais, exame retal para presença ou ausência de útero, avaliação dos níveis de esteróides séricos, ultrassonografia pélvica e informações sobre outras anomalias congênitas. No entanto, os seguintes distúrbios não se prestam à diferenciação pelos parâmetros fornecidos no Quadro 3-8: (1) masculinização idiopática, (2) as formas "especiais" de hermafroditismo feminino, (3) hermafroditismo verdadeiro 46,XX, e, raramente, (4) o tipo preciso de hermafroditismo masculino. Para essas diferenciações, talvez seja necessária a laparotomia para diagnóstico e terapia.

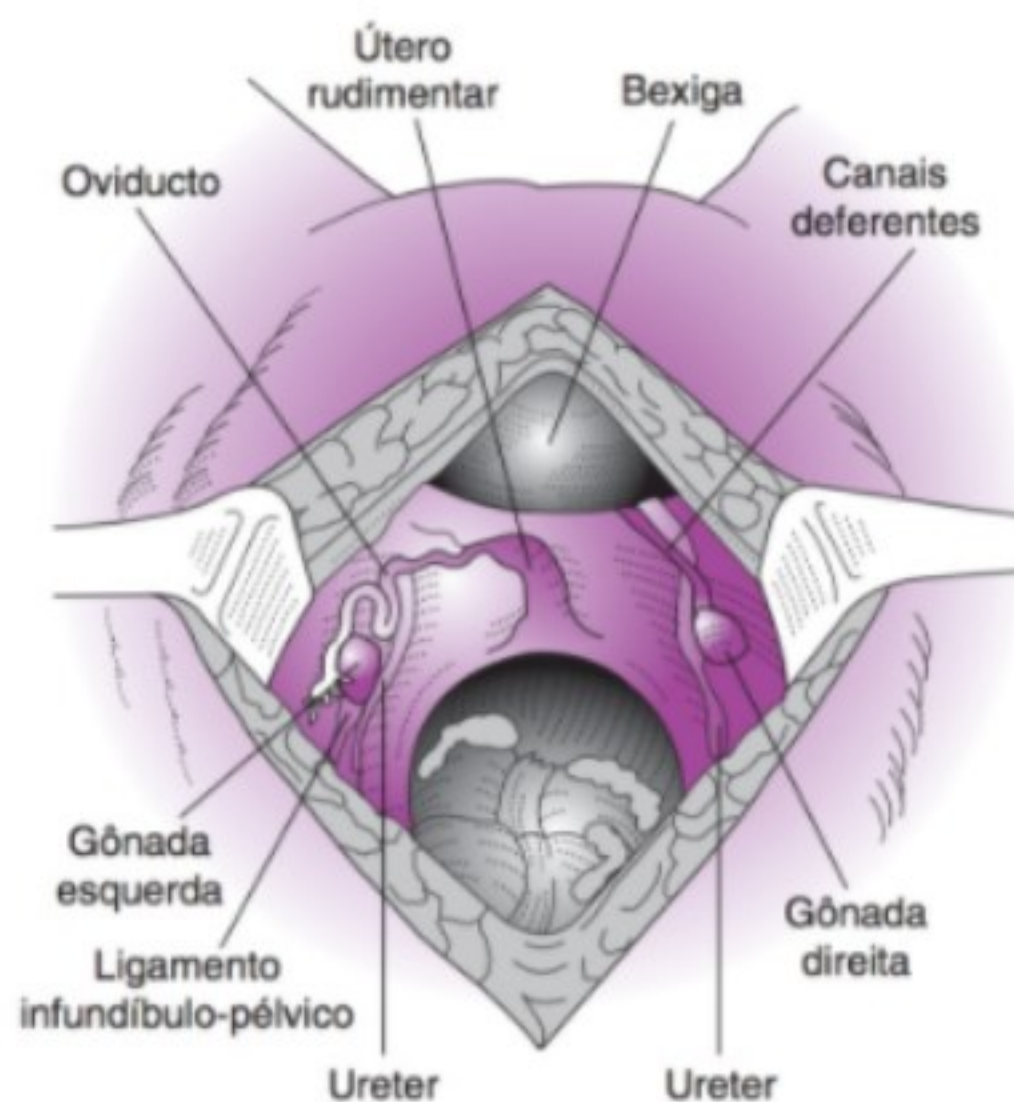
10. Tratamento do hermafroditismo

O sexo durante a criação é muito mais importante do que os sinais morfológicos óbvios (genitália externa, dominância hormonal, estrutura gonadal) na formação da identidade de gênero. Além disso, podem resultar graves consequências psicológicas da mudança do sexo na criação após a infância. Portanto, raramente é apropriado aconselhar uma mudança de sexo depois da infância para harmonizar-se com a estrutura gonadal da genitália externa. Em vez disso, o médico deve esforçar-se para completar o ajustamento da pessoa à identidade de sexo já atribuída. Felizmente, a maioria das anomalias do desenvolvimento sexual é descoberta no período neonatal ou na infância, quando a reatribuição de sexo causa menos problemas.

Qualquer seja a época do tratamento (e quanto mais cedo, melhor), o cirurgião deve reconstruir a genitália externa para corresponder ao sexo de criação. Todas as estruturas sexuais



▲ **Figura 3-20** Síndrome de insensibilidade aos andrógenos.



▲ **Figura 3-21** Genitália interna na diferenciação gonadal assimétrica. (Reproduzida, com permissão, de Jones, HW Jr, Scott, WW. *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1971.)

Quadro 3-8 Diagnóstico diferencial da genitália externa ambígua

Diagnóstico	Cariótipo	História	Útero	Anomalias	17-CS	Cromossomos sexuais
Hiperplasia suprarrenal	46,XX	+	+	—	E	XX
Andrógeno materno	46,XX	+	+	—	N	XX
Masculinização idiopática	46,XX	—	+	—	N	XX
Especial ou inespecífico	46,XX	—	+	—	N	XX
Familiar feminino	46,XX	+	+	+	N	XX
Hermafroditismo verdadeiro	46,XX; 46,XY; etc	—	+ ou —	—	N	XX ou outro
Hermafroditismo masculino	46,XY	+	+ ou —	—	N	XY ou outro
Gônada em fita	45,X; 46,XX; 46,XY; etc	—	+	+ ou —	N	XO ou outro

+, positivo; —, negativo; N, normal; E, elevado; 17-CS, nível de 17-cetosteroides.

contraditórias que possam contribuir para uma desvantagem futura do paciente devem ser extirpadas. Especificamente, os testículos sempre devem ser removidos dos hermafroditas masculinos criados como mulheres, independentemente de sua produção hormonal. Em casos de feminização testicular, justifica-se a orquiectomia, porque vários tumores podem desenvolver-se

nesses testículos anormais, se ficarem retidos, porém essa orquiectomia pode ser atrasada até depois da puberdade nesse tipo de hermafroditismo.

No hermafroditismo feminino virilizante devido à hiperplasia suprarrenal, a supressão da produção de andrógenos suprarrenais mediante uso de cortisona desde uma idade precoce resultará no

desenvolvimento completamente feminino. Não é mais necessário explorar o abdome e a genitália interna nessa síndrome bem delimitada. O esforço cirúrgico deve ficar confinado à reconstrução da genitália externa nas linhagens femininas.

As pacientes com gônadas em fita ou com síndrome de Turner, que invariavelmente são criadas como mulheres, deve ser administrado estrogênio exógeno na época esperada da puberdade. As pessoas hermafroditas tratadas como mulheres que não se tornarão feminizadas também necessitam de estrogênio para promover o desenvolvimento dos caracteres femininos, incluindo as mamas. Em pacientes com um sistema genital bem desenvolvido, pode ser produzido o sangramento uterino cíclico, ainda que a reprodução seja impossível. O uso de estrogênio deve ser iniciado aproximadamente aos 12 anos de idade, sob a forma de estrogênios conjugados, 1,5 mg/dia por via oral (ou seu equivalente). Em algumas pacientes, após um certo período de tempo, essa dosagem deve ser aumentada para o desenvolvimento mamário adicional. Em pacientes sem ovários, que têm útero, e em hermafroditas masculinos na mesma condição, frequentemente pode ser induzido o sangramento uterino cíclico, por meio de administração de estrogênio durante 3 semanas de cada mês. Em outros casos, essa medida pode ser inadequada para produzir um período "menstrual" convincente; nessa situação, as 3 semanas de estrogênios podem ser seguidas por 3-4 dias de progestina (p. ex., acetato de medroxiprogesterona), por via oral, ou uma injeção de progesterona. A terapia estrogênica prolongada aumenta o risco de subsequente desenvolvimento de adenocarcinoma no organismo, portanto, nos pacientes submetidos a essa terapia, é imperativa a amostragem endometrial periódica.

► Reconstrução da genitália externa feminina

Os detalhes da reconstrução cirúrgica da genitália externa anormal estão além do objetivo deste capítulo. No entanto, deve-se

ênfatisar que esse procedimento deve ser realizado na idade mais precoce possível, de modo a reforçar a desejada orientação psicológica, social e sexual da paciente e facilitar o ajustamento pelos genitores. Às vezes, a reconstrução pode ser feita durante o período neonatal. Em qualquer caso, a operação não teve tardar além dos primeiros meses de vida. Do ponto de vista técnico, a cirurgia precoce é possível em todas as circunstâncias, a não ser as muito excepcionais.

Briton-Jones C, Haines CJ. Microdeletions on the long arm of the Y chromosome and their association with male-factor infertility. *Hong Kong Med J* 2000;6:184-189. PMID: 10895412.

Eiben B, Glaubitz R. First-trimester screening: an overview. *J Histochem Cytochem* 2005;53:281-283. PMID: 15750002.

Horsthemke B, Ludwig M. Assisted reproduction: the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update* 2005;11:473-482. PMID: 15994847.

Langer S, Kraus J, Jentsch I, Speicher MR. Multicolor chromosome painting in diagnostic and research application. *Chromosome Res* 2004;12:15-23. PMID: 14984098.

Lippman-Hand A, Bekemans M. Balanced translocations among couples with two or more spontaneous abortions: are males and females equally likely to be carriers? *Hum Genet* 1983;68:252-257. PMID: 6852821.

Rode L, Wøjdemann KR, Shalmi AC, et al. Combined first- and second-trimester screening for Down syndrome: an evaluation of proMBP as a marker. *Prenat Diagn* 2003;23:593-598. PMID: 12868091.

Sadeghi-Nejad H, Oates RD. The Y chromosome and male infertility. *Curr Opin Urol* 2008;18:628-632. PMID: 18832950.

Salozhin SV, Prokhorchuk EB, Georgiev GP. Methylation of DNA: one of the major epigenetic markers. *Biochemistry (Mosc)* 2005;70:525-532. PMID: 15948706.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol* 2005;29:225-235. PMID: 16104673.

Fisiologia da reprodução feminina

Connie Alford, MD
Sahadat Nurudeen, MD

4

Este capítulo trata das funções do sistema genital feminino a partir do nascimento, ao longo da puberdade e da vida adulta, e finalmente até a menopausa.

Após o nascimento, as gônadas estão em repouso até serem ativadas, por gonadotrofinas hipófises, para realizar a maturação final do sistema genital. Esse período de maturação final é conhecido como adolescência. Apesar de muitas vezes ser denominado puberdade, definida estritamente, a puberdade é o período em que as funções endócrinas e gametogênicas das gônadas se desenvolvem essencialmente até o ponto em que a reprodução seja possível.

Após a maturidade sexual, há mudanças periódicas e regulares do sistema genital feminino adulto, cada uma como preparação para a gravidez. As mudanças cíclicas são divididas, primariamente, nos ciclos ovariano e uterino, ainda que também sejam percebidas mudanças no colo do útero, na vagina e nas mamas. O controle desses ciclos é exercido mediante regulação de hormônios hipotalâmicos, hipofisários e ovarianos.

Com o avanço da idade, esses ciclos tornam-se irregulares e finalmente cessam no período conhecido como menopausa. Os folículos ovários são menos responsivos à regulação central, e há um decréscimo agudo nos níveis estrogênicos, o que pode causar sintomas vasomotores, humor lábil e muitas alterações no trato genital feminino.

PUBERDADE

A idade da época da puberdade é variável. Na Europa e nos Estados Unidos, essa idade vem baixando à razão de 1 a 3 meses por década durante mais de 175 anos. Nos Estados Unidos, em anos recentes, a puberdade vem ocorrendo entre 8 e 13 anos nas meninas e entre 9 e 14 nos meninos, dependendo do contexto étnico.

Outro evento que ocorre nos humanos à época da puberdade, é um aumento na secreção de andrógenos suprarrenais (Fig. 4-1). O início desse aumento é chamado **adrenarca**.

Isso geralmente acontece em meninos e meninas antes do início da puberdade, ocorrendo entre 8 e 10 anos nas meninas

e entre 10 e 12 anos nos meninos. Os valores máximos da dehidroepiandrosterona (DHEA) ocorrem em torno dos 25 anos de idade e são levemente mais elevados nos homens. Depois, declinam lentamente até valores baixos após os 60 anos.

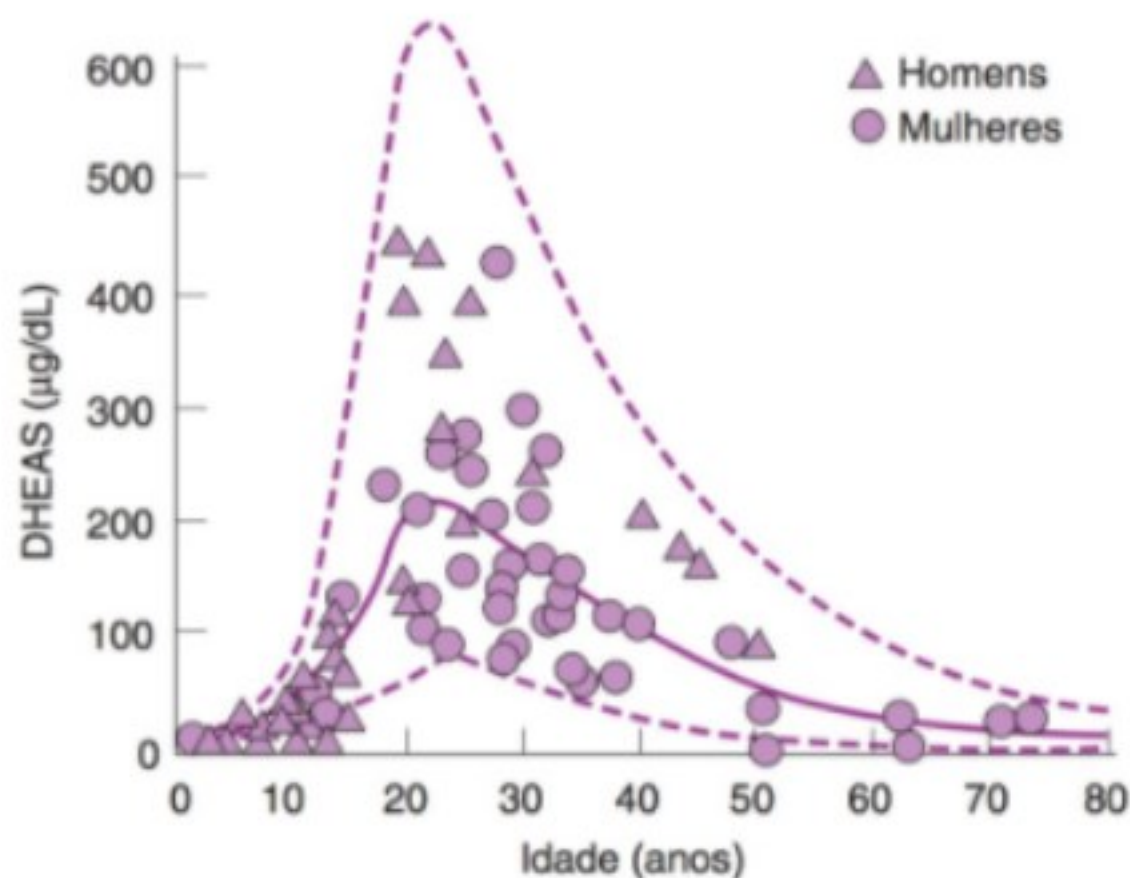
Na adrenarca, o aumento na secreção de andrógenos suprarrenais ocorre sem mudança alguma na secreção do cortisol ou do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Provavelmente, a adrenarca deve-se ao aumento da atividade liásica de uma 17-hidroxilase. Em consequência, há um declínio gradual nessa atividade à medida que a secreção plasmática de andrógenos suprarrenais reduz-se aos níveis baixos encontrados na velhice.

Nas mulheres, o primeiro evento da puberdade é a **telarca**, o desenvolvimento de mamas. Esse desenvolvimento ocorre sob a influência dos hormônios ovarianos estradiol e progesterona, com o estradiol responsável, principalmente, pelo crescimento dos ductos, e a progesterona, pelo crescimento dos lóbulos e dos alvéolos. A telarca é seguida pela **pubarca**, o desenvolvimento dos pelos axilares e púbicos, que recebe a contribuição significativa dos hormônios suprarrenais. Finalmente, há a **menarca**, o primeiro período menstrual. Os períodos iniciais geralmente são anovulatórios, com a ovulação regular começando cerca de um ano mais tarde.

A sequência de mudanças que ocorrem na puberdade feminina está resumida na Figura 4-2.

► Controle do início da puberdade

Em geral, muitos fatores podem influenciar a época do início da puberdade, incluindo a saúde geral, influências genéticas, nutrição e exercícios físicos. No entanto, pensa-se que um mecanismo neural é o principal responsável pelo começo da puberdade, que depende do funcionamento normal do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. Nas crianças, as gônadas podem ser estimuladas por gonadotrofinas; a hipófise contém gonadotrofinas e o hipotálamo contém o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). No entanto, as gonadotrofinas não são secretadas. Em macacos imaturos, os ciclos menstruais normais podem ser iniciados por injeção pulsátil de GnRH, e persistem enquanto durar a injeção pulsátil. Além disso, o



▲ **Figura 4-1** Mudança, com a idade, no sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) no soro. A linha central é a média, e as linhas tracejadas identificam desvios-padrão de 1,96. (Reproduzida, com permissão, de Smith, MR, Rudd, BT, Shirley, A, et al. A radioimmunoassay for the estimation of serum dehydroepiandrosterone sulfate in normal and pathological sera. *Clin Chim Acta* 1975;65:5.).

GnRH é secretado de modo pulsátil em adultos. Assim, parece evidente que, durante o período que vai do nascimento à puberdade, está atuando um mecanismo neural para impedir a liberação pulsátil normal de GnRH. A natureza do mecanismo que inibe o gerador pulsátil de GnRH é desconhecida. Foram sugeridas várias teorias sobre esse mecanismo, incluindo um estudo recente que envolve humanos e camundongos, e fornece evidência de que *GPR54*, um gene para um receptor ligado à proteína G, está envolvido na regulação do processamento ou da secreção de GnRH pelo hipotálamo.

► Relação com a leptina

Durante algum tempo, argumentou-se que, normalmente, deve ser atingido um peso corporal crítico para que a puberdade ocorra. Desse modo, por exemplo, as jovens que se empenham em esportes ou em exercícios físicos vigorosos perdem peso e param de menstruar. O mesmo é visto em mulheres com anorexia nervosa. Se essas mulheres começarem a comer e ganhar peso, menstruarão novamente, isto é, “voltarão à puberdade”. Atualmente, parece que a leptina, o hormônio produtor de saciedade, secretado pelas células adiposas, pode ser o elo entre o peso corporal e a puberdade. Demonstrou-se que o tratamento com leptina induz a puberdade precoce em fêmeas imaturas de camundongos. Todavia, estudos mais recentes sugerem que a leptina tem um papel mais permissivo do que desencadeador do início da puberdade. A administração de leptina recombinante em crianças mais velhas com deficiência de leptina, mas não em mais jovens, resultou no aumento da pulsatilidade de gonadotrofina. O papel da leptina no controle da pubarca ainda aguarda determinação.

► Precocidade sexual

A precocidade sexual é o desenvolvimento puberal que ocorre antes dos 8 anos de idade nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos.

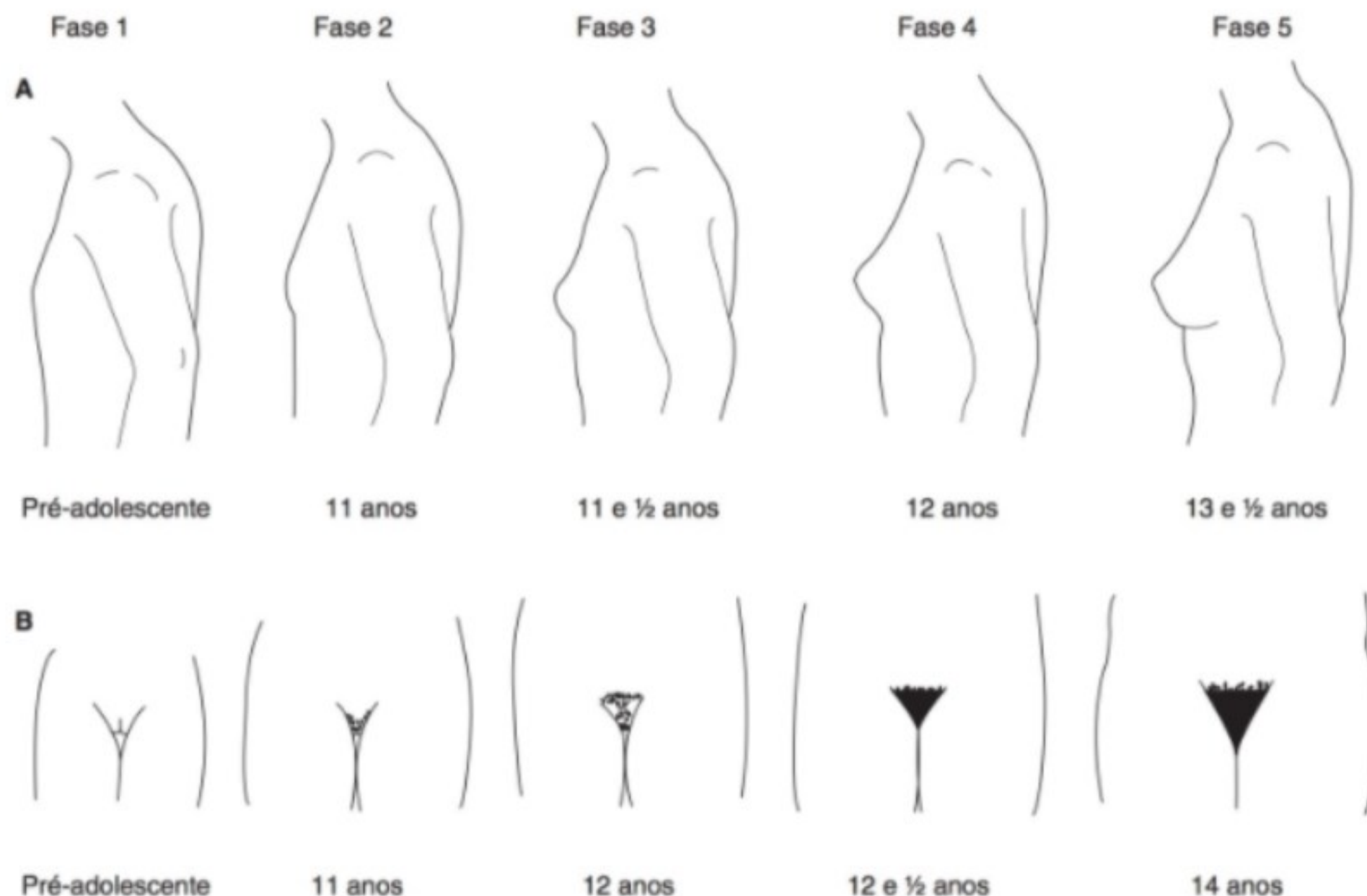
As principais causas do desenvolvimento sexual precoce, em humanos, estão listadas no Quadro 4-1. O desenvolvimento precoce das características sexuais secundárias sem gametogênese é causado pela exposição anormal de meninos imaturos a andrógenos ou de meninas imaturas a estrogênios. Essa síndrome deve ser denominada **pseudopuberdade precoce**, para distingui-la da puberdade precoce verdadeira, devido a um padrão puberal precoce de secreção de gonadotrofinas hipófises, embora normal quanto aos demais aspectos (Fig. 4-3).

Em uma grande série de casos, a puberdade precoce foi o sintoma endócrino mais frequente de doença hipotalâmica. É interessante que, em animais experimentais e em humanos, as lesões da área hipotalâmica ventral próxima ao infundíbulo da neuro-hipófise causam puberdade precoce. O efeito dessas lesões pode ocorrer em função de uma interrupção das vias neurais que produzem inibição do gerador pulsátil de GnRH ou de uma liberação local de fatores que causam a ativação prematura desse gerador. Às vezes, os tumores pineais estão associados à puberdade precoce, mas há evidências de que essa associação somente existe quando há dano secundário ao hipotálamo. A precocidade decorrente dessa e de outras formas de lesão hipotalâmica provavelmente ocorre com igual frequência em ambos os sexos, ainda que a forma constitucional de puberdade precoce seja mais comum em meninas. Além disso, atualmente está provado que a gametogênese e a esteroidogênese precoces podem ocorrer sem o padrão puberal da secreção de gonadotrofinas (precocidade independente de gonadotrofinas). Pelo menos em alguns casos dessa condição, a sensibilidade de receptores do hormônio luteinizante (LH, em inglês) às gonadotrofinas está aumentada, devido a uma mutação ativadora da proteína G que liga os receptores à adenililciclase.

Estudos observacionais recentes sugeriram uma relação entre baixo peso ao nascer, ganho de peso durante a infância, mudanças na sensibilidade à insulina e subseqüentes alterações hormonais, como a pubarca precoce. Embora essa associação permaneça especulativa, os referidos estudos sugerem uma adaptação programada à melhora do estado nutricional pós-natal, que desencadeia uma via de crescimento rápido e desenvolvimento sexual secundário.

► Puberdade tardia ou ausente

A variação normal na idade em que ocorrem as mudanças da adolescência é tão ampla, que a puberdade, nas meninas, só pode ser considerada patologicamente atrasada na ausência de desenvolvimento sexual secundário aos 14 anos ou na ausência de menarca aos 17 anos de idade. A deficiência de maturação devida ao pan-hipo-hipofisarismo está associada ao nanismo e à evidência de outras anormalidades endócrinas. As pacientes com padrão cromossômico X0 e disgenesia gonadal também têm nanismo. Em alguns indivíduos, a puberdade é tardia e não ocorre a menarca (amenorreia primária), mesmo que as gônadas estejam presentes e as outras funções endócrinas sejam normais.



▲ **Figura 4-2** Sequência de eventos na adolescência feminina. **A:** Fase 1: Pré-adolescente; somente elevação dos mamilos. Fase 2: Estágio do botão mamário (pode ocorrer entre 8 e 13 anos de idade); elevação das mamas e mamilos como montículos, com aumento do diâmetro areolar. Fase 3: Aumento e elevação das mamas e aréolas, sem separação de contornos. Fase 4: As aréolas e mamilos projetam-se da mama, formando um montículo secundário. Fase 5: Madura; projeção apenas dos mamilos, com recuo das aréolas ao contorno geral da mama. **B:** Fase 1: Pré-adolescente; ausência de pelos púbicos. Fase 2: Crescimento esparsos, ao longo dos lábios, de pelos longos, macios e levemente pigmentados, que podem ser lisos ou moderadamente crespos (pode ocorrer entre 8 e 14 anos). Fase 3: Crescimento esparsos, sobre a região púbica, de pelos mais escuros, espessos e crespos. Fase 4: Tipo de pelos semelhante ao do adulto, mas cobrindo área menor. Fase 5: Quantidade e tipo de pelos do adulto. (Redesenhada, com permissão, de Tanner, JM. *Growth at Adolescence*. 2. ed. New York, NY: Blackwell; 1962.)

FUNÇÃO REPRODUTIVA APÓS A MATURIDADE SEXUAL

► Ciclo menstrual

A anatomia do sistema genital das mulheres adultas está descrita no Capítulo 1. Diversamente do sistema genital masculino, o sistema genital feminino mostra mudanças cíclicas regulares que teleologicamente podem ser percebidas como uma preparação periódica para a fertilização e para a gravidez. Nos primatas, o ciclo é um **ciclo menstrual**, e seu aspecto mais evidente é o sangramento vaginal cíclico que ocorre com a eliminação da mucosa uterina (**menstruação**). A duração do ciclo é sabidamente variável, mas a duração média é de 28 dias, do início de um período menstrual até o início do período menstrual seguinte. É comum identificar-se os dias do ciclo por algarismos, começando com o primeiro dia de menstruação.

► Ciclo ovariano

A partir do nascimento, há muitos **folículos primordiais** ou **primários** sob a cápsula ovariana, cada um contendo um óvulo imaturo (Fig. 4-4). No início de cada ciclo, alguns desses folículos aumentam de tamanho, e se forma uma cavidade em torno do óvulo (formação do antro). Essa cavidade é preenchida com o líquido folicular. Em humanos, aproximadamente no sexto dia, um dos folículos de um ovário começa a crescer com rapidez, tornando-se o **folículo dominante**. Os outros regridem, formando **folículos atrésicos**. Não se sabe como um folículo é escolhido para se desenvolver durante essa **fase folicular** do ciclo menstrual, mas se parece relacionar com a capacidade do folículo para produzir estrogênio, que é necessário para a maturação final. A secreção de estrogênios em modelos animais foi demonstrada até antes que o folículo dominante surgisse como morfologicamente dominante. Teoricamente, dependendo da posição do folículo em relação à irrigação sanguínea, há um gradiente de exposição

Quadro 4-1 Classificação das causas do desenvolvimento sexual precoce em humanos

Puberdade precoce verdadeira

Constitucional

Distúrbios encefálicos que envolvem a área hipotalâmica posterior

Tumores

Infecções

Anormalidades do desenvolvimento

Precocidade independente de gonadotrofinas

Pseudopuberdade precoce (ausência de espermatogênese ou desenvolvimento ovariano)

Suprarrenal

Hiperplasia suprarrenal virilizante congênita (sem tratamento nos homens; tratamento contínuo com cortisona nas mulheres)

Tumores secretores de andrógenos (nos homens)

Tumores secretores de estrogênios (nas mulheres)

Gonadal

Tumores das células intersticiais dos testículos

Tumores das células granulosas dos ovários

Heterogêneo

Reproduzido, com permissão, de Barrett, KE. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.

a diferentes quantidades de hormônios, fatores de crescimento e outras moléculas sinalizadoras. Portanto, o folículo mais responsivo ao hormônio folículoestimulante (FSH) é, provavelmente, o primeiro a produzir estradiol.

A estrutura de um folículo ovárico vesiculoso maduro (**folículo de Graaf**) é mostrada na Figura 4-4. As células da **teca interna** do folículo são a principal fonte de estrogênios circulantes. O líquido folicular tem alto conteúdo de estrogênios, cuja origem, em grande parte, encontra-se nas **células granulosas** (ou **células da camada granulosa**).

Aproximadamente no 14º dia do ciclo, o folículo distendido se rompe, e o óvulo é expelido para a cavidade abdominal. Esse é o processo de **ovulação**. O óvulo é captado pelas fimbrias das extremidades das tubas uterinas (oviductos) e transportado para o útero. A menos que ocorra a fertilização, o óvulo degenera ou atravessa o útero e sai da vagina.

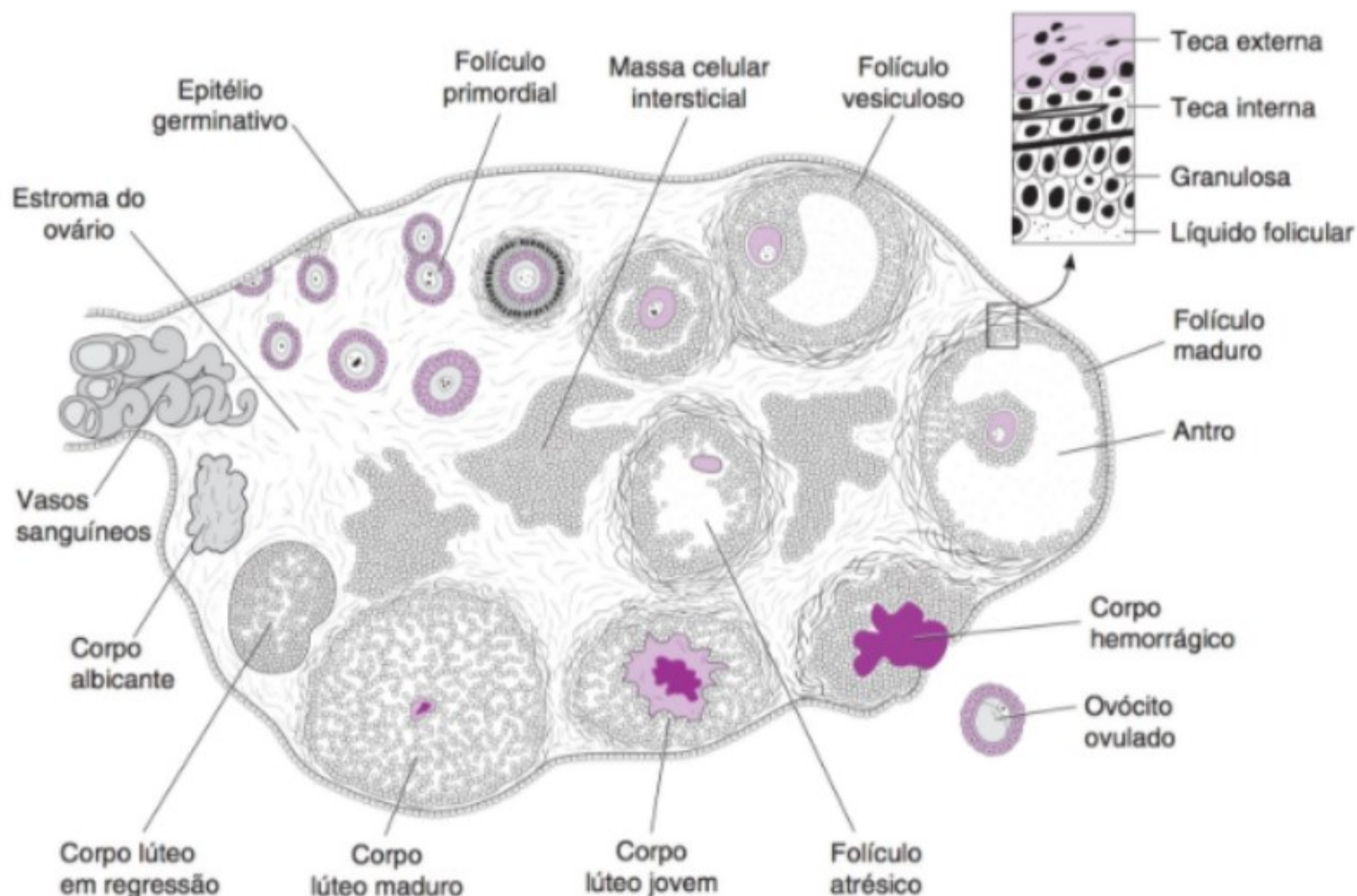
O folículo que se rompe na época da ovulação imediatamente enche-se de sangue, formando o que, às vezes, é chamado **corpo hemorrágico**. Um sangramento menor do folículo para a cavidade abdominal pode causar irritação peritoneal e dor passageira na parte inferior do abdome ("*mittelschmerz*"). As células granulosas e da teca do revestimento folicular começam logo a proliferar, e o sangue coagulado é rapidamente substituído pelas **células lúteas**, amareladas e ricas em lipídeos, formando o **corpo lúteo**. Essa é a **fase lútea** do ciclo menstrual, durante a qual as células lúteas secretam estrogênio e progesterona. O crescimento do corpo lúteo depende do desenvolvimento de um suprimento sanguíneo adequado. Existem evidências de que o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é essencial para esse processo, mediante regulação pelo fator de transcrição HIF-1 α , em



▲ **Figura 4-3** Puberdade precoce constitucional em uma menina de 3 anos e 6 meses. A paciente desenvolveu pelos púbicos e começou a menstruar aos 17 meses.

condições de hipoxia, ou pelas condições estimuladas por gonadotrofinas. Se ocorrer gravidez, o corpo lúteo persiste, e geralmente não há mais ciclos menstruais até depois do parto. Se não houver gravidez, o corpo lúteo começa a degenerar em torno de quatro dias antes da próxima menstruação (24º dia do ciclo) e é, afinal, substituído por tecido fibroso, formando um **corpo albicante**.

Em humanos, não se formam novos óvulos após o nascimento. Durante o desenvolvimento fetal, os ovários contêm mais de 7 milhões de células germinativas; no entanto, muitas sofrem involução antes do nascimento, e outras são perdidas depois deste. Na época do nascimento, há aproximadamente 2 milhões de folículos primários contendo óvulos, porém cerca de 50% desses são atresícos. O milhão de óvulos remanescentes sofre a primeira divisão meiótica nessa época e a interrompe na prófase até a idade adulta. A atresia continua no decorrer do desenvolvimento e, na época da puberdade, o número de óvulos em ambos os ovários é inferior a 300.000 (Fig. 4-5). Normalmente, somente um óvulo por ciclo (ou aproximadamente 400 a 500 durante uma vida reprodutiva normal) é estimulado a amadurecer; os remanescentes degeneram. Pouco antes da ovulação, é completada a primeira divisão meiótica. Uma das células-filha, o **ovócito secundário**, recebe a maior parte do citoplasma, enquanto a outra, o **primeiro corpúsculo polar**, fragmenta-se e desaparece. O ovócito secundário inicia, imediatamente, a segunda divisão meiótica, mas essa divisão se interrompe na metáfase, completando-se



▲ **Figura 4-4** Diagrama de um ovário de mamífero mostrando o desenvolvimento sequencial de um folículo, a formação de um corpo lúteo e, no centro, a atresia folicular. Acima, à direita, uma seção da parede de um folículo maduro está aumentada. A massa celular intersticial não é proeminente em primatas.

apenas quando um espermatozoide penetra no ovócito. Nesse momento, é expelido o **segundo corpúsculo polar**, e o óvulo fertilizado começa a formar um novo indivíduo.

► Ciclo uterino

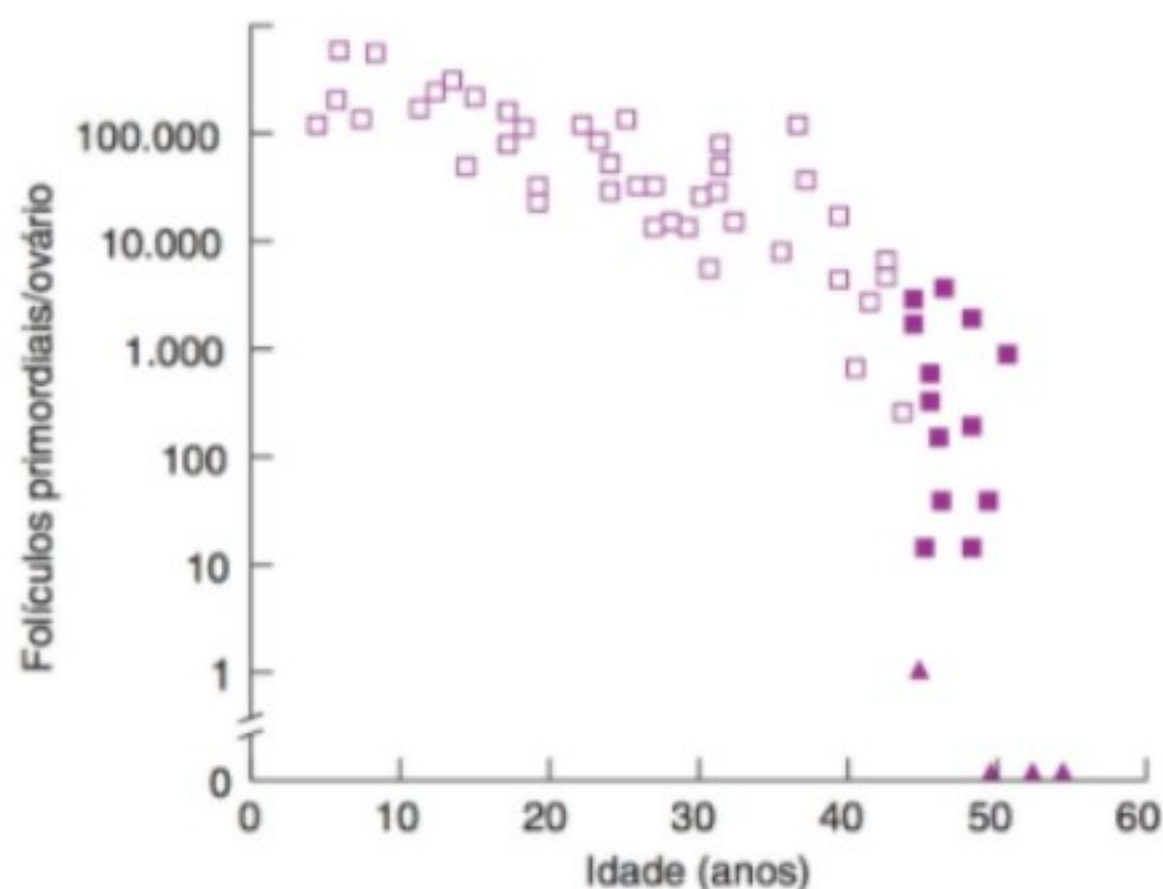
Os eventos que ocorrem no útero, durante o ciclo menstrual, terminam com o fluxo menstrual. No fim de cada período menstrual, todo o endométrio, com exceção de sua camada profunda, está descartado. Sob a influência de estrogênios secretados pelos folículos em desenvolvimento, o endométrio regenera-se a partir da camada profunda e aumenta rapidamente sua espessura durante o intervalo do quinto ao 16º dia do ciclo menstrual. À medida que essa espessura aumenta, as glândulas uterinas são alongadas, de tal modo que se estendem (Fig. 4-6), mas não se tornam contorcidas, nem secretam de modo algum. Essas mudanças endometriais são proliferativas, o que, às vezes, leva essa parte do ciclo menstrual a ser chamada de **fase proliferativa**, além de ser conhecida também como fase pré-ovulatória ou folicular do ciclo. Após a ovulação, o endométrio torna-se extremamente vascularizado e levemente edematoso sob a influência do estrogênio e da progesterona provenientes do corpo lúteo. As glândulas tornam-se espiralizadas e tortuosas (Fig. 4-6), e começam a secretar um líquido claro. Consequentemente, essa fase do ciclo é denominada **fase lútea** ou **secretora**. Mais adiante, nessa fase, o endométrio, assim como a adeno-hipófise, produz

prolactina. A função da prolactina endometrial ainda não está determinada, embora existam sugestões de que possa exercer um papel na implantação.

O endométrio é irrigado por dois tipos de artérias. Os dois terços superficiais do endométrio, que constituem o estrato funcional, são eliminados durante a menstruação e são irrigados pelas longas e tortuosas artérias espirais. A camada profunda, que não é descartada, constitui o estrato basal, sendo irrigada pelas curtas e retas artérias basilares.

Quando o corpo lúteo regride, o apoio hormonal para o endométrio é retirado, causando contrações vasculares nas artérias espirais, que levam, finalmente, à isquemia endometrial. O endométrio torna-se mais delgado, agregando-se ao enrolamento das artérias espirais. A infiltração de leucócitos no estroma endometrial inicia a destruição da matriz extracelular na camada funcional. Aparecem focos de necrose, no endométrio e nas paredes das artérias espirais, que coalescem e acarretam hemorragias esparsas que confluem e, no final, produzem o fluxo menstrual.

O vasospasmo da artéria espiral serve para limitar a perda sanguínea durante a menstruação e provavelmente é produzido por prostaglandinas liberadas no próprio local, uma vez que há grandes quantidades dessas substâncias no endométrio secretor e no sangue menstrual. Infusões de prostaglandina F_{2a} (PGF_{2a}) produzem necrose endometrial e sangramento. Uma teoria do início da menstruação sustenta que, nas células endometriais



▲ **Figura 4-5** Número de folículos primordiais por ovário em mulheres de várias idades. □, mulheres na pré-menopausa (menstruações regulares); ■, mulheres na perimenopausa (menstruações irregulares pelo menos durante um ano; ▲, mulheres na pós-menopausa (nenhuma menstruação pelo menos durante um ano). Observe-se que a escala vertical é uma escala logarítmica e que os valores são de um ovário, não de dois. (Reproduzida, com permissão, de Richardson, SJ, Senikas, V, Nelson, JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1231.)

necróticas, as membranas lisossômicas se rompem e liberam enzimas proteolíticas que favorecem a formação de prostaglandinas a partir de fosfolípidos celulares, ao mesmo tempo em que estimulam a posterior destruição do tecido local.

Sob o ponto de vista da função endometrial, a fase proliferativa do ciclo menstrual representa a restauração do epitélio a partir da menstruação precedente, enquanto a fase secretora representa a preparação do útero para a implantação do óvulo

fertilizado. A extensão da fase secretora é notavelmente constante, cerca de 14 dias. As variações observadas na extensão do ciclo menstrual devem-se principalmente a variações na duração da fase proliferativa. Quando a fertilização não ocorre durante a fase secretora, o endométrio é eliminado, e um novo ciclo se inicia.

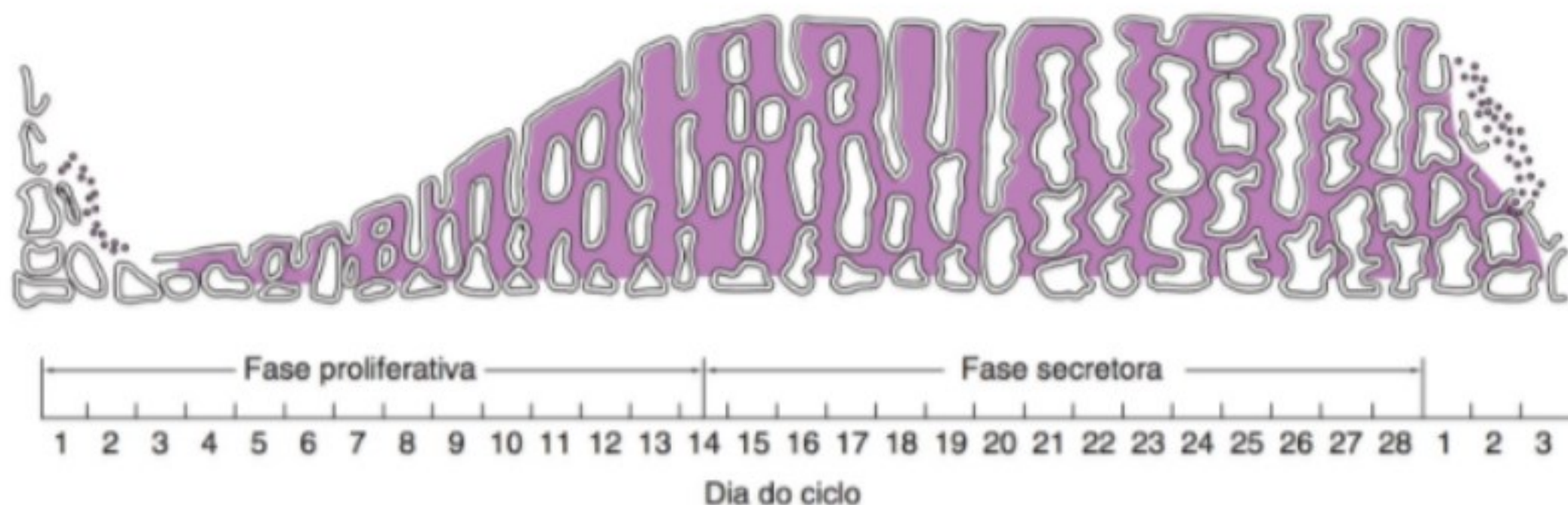
► Menstruação normal

O sangue menstrual é predominantemente arterial, com apenas 25% sendo de origem venosa, e contém restos de tecidos, prostaglandinas e quantidades relativamente grandes de fibrinolise, provenientes do tecido endometrial. A fibrinolise desintegra os coágulos, por isso o sangue menstrual normalmente não os contém, a menos que o fluxo seja excessivo.

A duração habitual do ciclo menstrual é de 3 a 5 dias, mas podem ocorrer fluxos curtos de um dia e longos de oito dias em mulheres normais. A quantidade média de perda sanguínea é de 30 mL, mas geralmente pode variar desde uma leve mancha até 80 mL. Perdas superiores a 80 mL são anormais. Obviamente, a quantidade do fluxo pode ser afetada por vários fatores, que incluem não apenas o espessamento do endométrio, mas também os medicamentos e as doenças que afetam os mecanismos de coagulação. Após a menstruação, o endométrio regenera-se a partir do estrato basal.

► Ciclos anovulatórios

Em algumas ocasiões, não ocorre ovulação durante o ciclo menstrual. Esses ciclos anovulatórios são comuns durante os 12 a 18 meses após a menarca e novamente antes do início da menopausa. Quando a ovulação não ocorre, não se forma o corpo lúteo, nem há efeitos da progesterona sobre o endométrio. No entanto, os estrogênios continuam a causar crescimento, e o endométrio proliferativo se torna suficientemente espesso para não funcionar e começar o seu descarte. O tempo necessário para a ocorrência do sangramento é variável, mas em geral é inferior a 28 dias, a partir da data da última menstruação. O fluxo também varia, desde escasso a relativamente abundante.



▲ **Figura 4-6** Mudanças no endométrio durante o ciclo menstrual. (Reproduzida, com permissão, de Ganong, WF. *Review of Medical Physiology*. 22. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.)

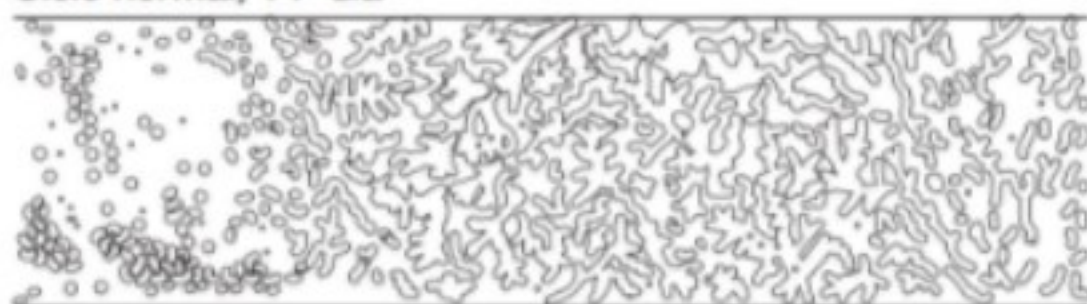
► Mudanças cíclicas no colo do útero

Apesar de contíguo ao corpo do útero, o colo do útero difere em muitos aspectos. A mucosa do colo do útero não sofre descamação cíclica, mas o muco cervical apresenta alterações comuns. Por um lado, o estrogênio torna esse muco muito menos concentrado e mais alcalino, o que beneficia a sobrevivência e o transporte do espermatozoide. Por outro lado, a progesterona o torna espesso, viscoso e celular. O muco é mais fino na época da ovulação, e sua elasticidade, ou *spinnbarkeit*, aumenta tanto na metade do ciclo, que uma gota pode ser estirada como um filamento longo e delgado, com 8 a 12 cm ou mais de extensão. Além disso, o muco seca em um padrão arbóreo de samambaia, quando uma fina camada é espalhada em uma lâmina (Fig. 4-7). Após a ovulação e durante a gravidez, o muco torna-se espesso e não forma esse padrão de samambaia.

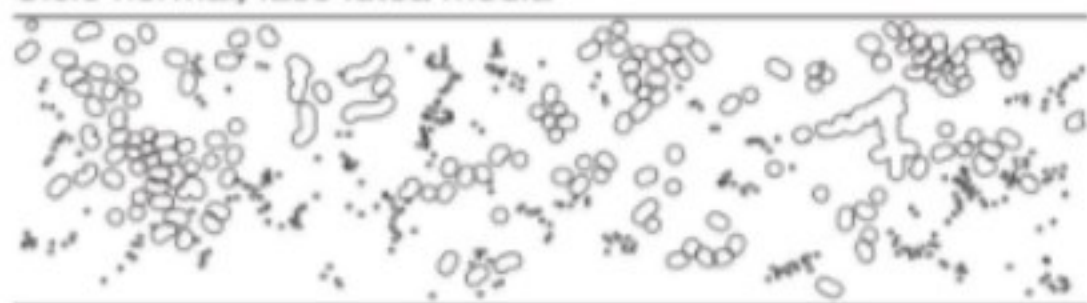
► Ciclo vaginal

Sob a influência de estrogênios, o epitélio vaginal torna-se cornificado, e suas células cornificadas podem ser identificadas em um esfregaço vaginal. Sob a influência da progesterona, é secretado um muco espesso, e o epitélio prolifera, sendo infiltrado com leucócitos. Em ratos, as mudanças cíclicas no esfregaço

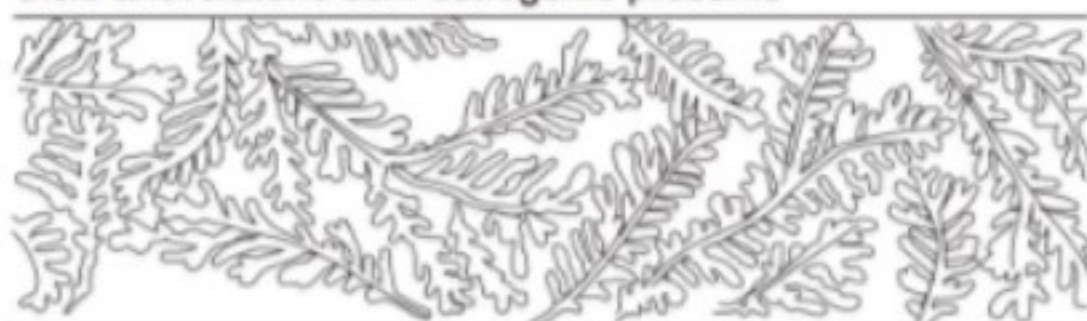
Ciclo normal, 14º dia



Ciclo normal, fase lútea média



Ciclo anovulatório com estrogênio presente



▲ **Figura 4-7** Padrões formados quando o muco cervical é esfregado em uma lâmina, levado a secar e examinado ao microscópio óptico. A progesterona torna esse muco espesso e celular. No esfregaço de uma paciente que não ovulou (**abaixo**), não há progesterona para inibir o padrão de samambaia induzido pelo estrogênio. (Reproduzida, com permissão, de Barrett, KE. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

vaginal são bem conhecidas. Em humanos e outras espécies, são semelhantes, mas, lamentavelmente, não são tão bem definidas. No entanto, o aumento de células epiteliais cornificadas é aparente, quando um esfregaço vaginal de uma mulher adulta na fase folicular do ciclo menstrual é comparado, por exemplo, com um esfregaço obtido de uma mulher pré-púbere.

► Mudanças cíclicas nas mamas

Embora, normalmente, a lactação não ocorra até o fim da gravidez, há mudanças cíclicas nas mamas durante o ciclo menstrual. Os estrogênios causam proliferação de ductos mamários, ao passo que a progesterona causa o desenvolvimento de lóbulos e alvéolos (ver Ações da progesterona). A tumefação, sensibilidade e dor mamárias experimentadas por muitas mulheres durante os 10 dias precedentes à menstruação são devidas, provavelmente, a distensão dos ductos, hiperemia e edema do tecido intersticial das mamas. Todas essas mudanças e seus sintomas regredem durante a menstruação.

► Mudanças cíclicas em outras funções corporais

Além de tumefação e sensibilidade mamária cíclica, geralmente há um pequeno aumento na temperatura corporal durante a fase lútea do ciclo menstrual. Essa alteração da temperatura corporal (ver Indicadores da ovulação) provavelmente se deve ao efeito termogênico da progesterona.

► Mudanças durante a relação sexual

Durante a excitação sexual, as paredes da vagina tornam-se úmidas, em consequência da transudação de líquido por meio da membrana mucosa. Um muco lubrificante é secretado pelas glândulas vestibulares. A parte superior da vagina é sensível ao alongamento, ao mesmo tempo em que a estimulação tátil dos lábios menores do pudendo e do clitóris se soma à excitação sexual. Essa estimulação é reforçada por estímulos táteis das mamas e, como nos homens, por estímulos visuais, auditivos e olfatórios. No final, o crescendo ou clímax conhecido como orgasmo pode ser alcançado. Durante o orgasmo, há contrações rítmicas das paredes da vagina, mediadas autonomamente. Os impulsos também percorrem os nervos pudendos e produzem contrações rítmicas dos músculos bulboesponjoso e isquiocavernoso. As contrações vaginais podem ajudar no transporte dos espermatozoides, mas não são essenciais para isso, pois a fertilização do óvulo não depende do orgasmo.

► Indicadores da ovulação

O conhecimento do período exato do ciclo menstrual em que ocorre a ovulação é importante no aumento da fertilidade ou, inversamente, na anticoncepção. Um indicador conveniente, embora retrospectivo, do momento da ovulação é a elevação da temperatura corporal basal (Fig. 4-8). Podem ser obtidas temperaturas precisas mediante uso de um termômetro com capacidade de medir acuradamente a temperatura entre 96 e 100° F

(aproximadamente entre 35,5° e 37,8° C). As mulheres devem medir sua temperatura oral, vaginal ou retal pela manhã, antes de saírem da cama. A causa dessa mudança de temperatura na época da ovulação ainda é desconhecida, mas é provável que seja devida ao aumento da secreção de progesterona, já que essa é termogênica. Ocorre uma elevação do LH urinário durante o aumento do LH circulante que causa a ovulação. Esse aumento pode ser mensurado e usado como outro indicador da ovulação. Existem dispositivos que usam hastes medidoras ou testes colorimétricos simples para a detecção do LH urinário, disponíveis para uso doméstico.

Em geral, a ovulação ocorre aproximadamente 9 horas após o pico da onda de LH no meio do ciclo (Fig. 4-8). O óvulo/ovócito vive cerca de 72 horas depois que é expulso do folículo, mas provavelmente é fertilizável durante menos da metade desse tempo. Em um estudo da relação de intercursos isolados com gravidez, 36% das mulheres tiveram uma gravidez detectada após o intercurso ocorrido no dia da ovulação, mas com intercursos em dias posteriores à ovulação a porcentagem foi igual a zero. Os intercursos isolados do primeiro e do segundo dias antes da ovulação levaram à gravidez em aproximadamente 36% das mulheres. Algumas gestações resultaram de intercursos isolados no terceiro, quarto ou quinto dia anterior à ovulação, embora a porcentagem tenha sido muito mais baixa, isto é, 8% no quinto dia antes da ovulação. Desse modo, alguns espermatozoides conseguem sobreviver no trato genital feminino e produzem fertilização por até 120 horas antes da ovulação, mas o período mais fértil é, evidentemente, nas 48 horas anteriores à ovulação. No entanto, para os interessados no “método do ritmo” (“tabelinha”) de anticoncepção, deve-se salientar que há casos raros, porém documentados, de gravidez resultante de relação sexual isolada em todos os dias do ciclo.

HORMÔNIOS OVARIANOS

► Química, biossíntese e metabolismo de estrogênios

Os estrogênios de ocorrência natural são o **17 β -estradiol**, a **estrona** e o **estriol** (Fig. 4-9), que são esteroides com 18 átomos de carbono (C₁₈), ou seja, não têm um grupo metila angular ligado à posição 10, nem uma configuração ceto- Δ^4 -3 no anel A. São secretados principalmente pelas células da camada granulosa e da teca dos folículos ovarianos, do corpo lúteo e da placenta. A via biossintética envolve sua aromatização a partir de andrógenos. A aromatase (CYP19) é a enzima que catalisa a conversão da androstenediona em estrona (Fig. 4-9) e também catalisa a conversão da testosterona em estradiol.

As células da teca interna têm muitos receptores de LH, e esse hormônio age sobre eles via adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (cAMP) para aumentar a conversão do colesterol em androstenediona, a qual é parcialmente convertida em estradiol, que entra na circulação. As células da teca interna também fornecem androstenediona para as células da granulosa. Essas células somente produzem estradiol quando providas de andrógenos (Fig. 4-10),

secretando-o no líquido folicular. Possuem muitos receptores de FSH, e o FSH facilita a secreção de estradiol, atuando via cAMP para aumentar a atividade da aromatase nessas células. As células maduras da granulosa também adquirem receptores de LH, e o LH estimula a produção de estradiol.

O tecido do estroma do ovário também tem o potencial de produzir andrógenos e estrogênios. No entanto, é provável que essa produção ocorra em quantidades insignificantes nas mulheres normais em pré-menopausa. O 17 β -estradiol, o principal estrogênio secretado, está em equilíbrio com a estrona na circulação. A estrona é subsequentemente metabolizada em **estriol** (Fig. 4-9), em sua maior parte provavelmente no fígado. O estradiol é o mais potente dos três estrogênios, ao passo que o estriol é o menos potente.

Dois por cento do estradiol circulante são livres; a porcentagem remanescente é ligada a proteínas: 60% à albumina e 38% à mesma globulina gonadal de ligação a esteroides (GBG) que se liga à testosterona (Quadro 4-2).

No fígado, os estrogênios são oxidados ou convertidos em glicuronídeos e em sulfatos conjugados. Quantidades apreciáveis são secretadas na bile e reabsorvidas na corrente sanguínea (circulação entero-hepática). Existem pelo menos 10 diferentes metabólitos de estradiol na urina humana.

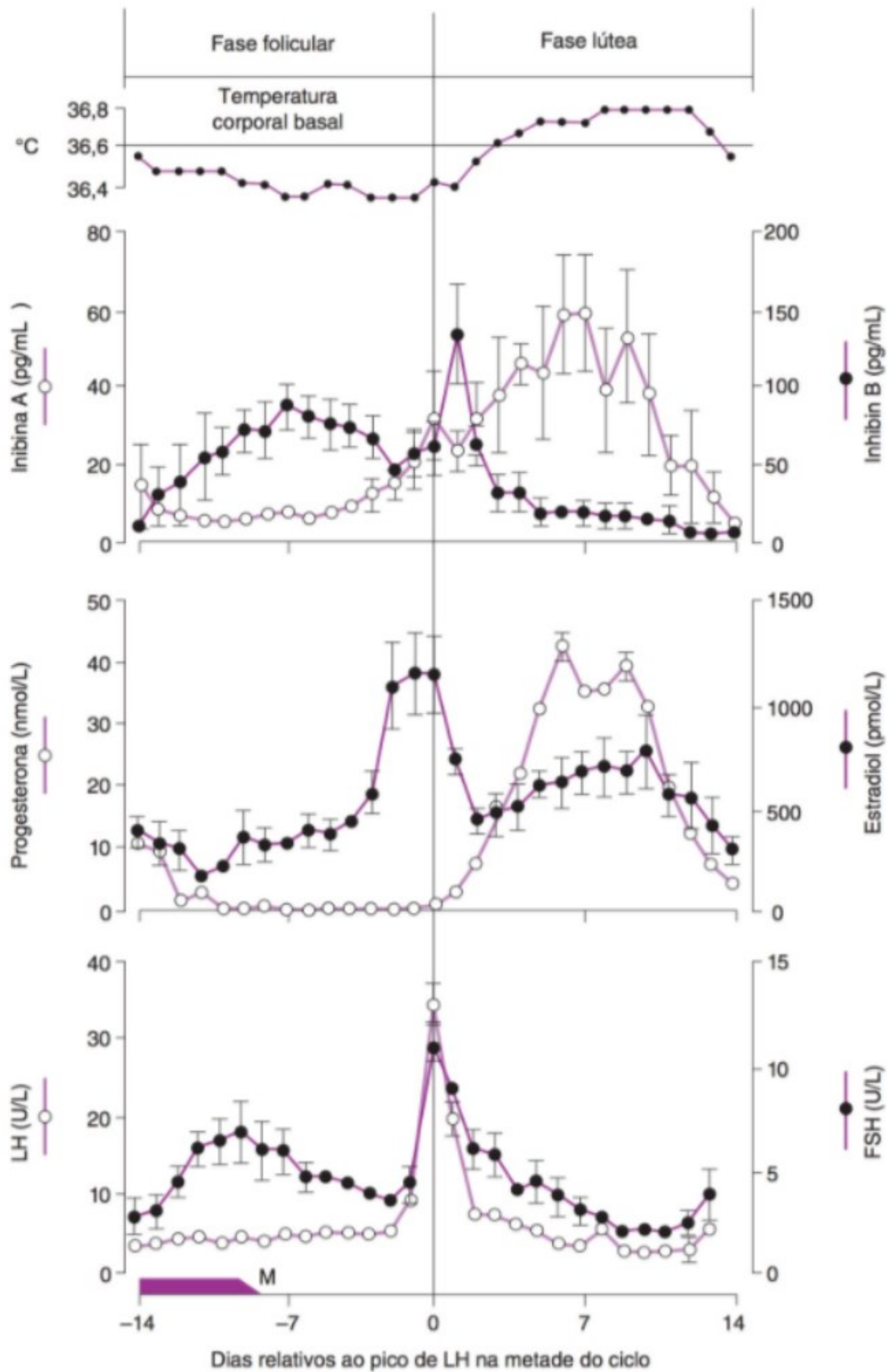
► Secreção de estrogênios

A concentração plasmática de estradiol durante o ciclo menstrual é mostrada na Figura 4-8. Quase todo o estrogênio origina-se do ovário. Há dois picos de secreção: um pouco antes da ovulação e outro durante a fase lútea média. A taxa de secreção de estradiol é de 36 μ g/d (133 nmol/d) no início da fase folicular, 380 μ g/d pouco antes da ovulação e 250 μ g/d durante a fase lútea média (Quadro 4-3). Após a menopausa, a secreção de estrogênios diminui a níveis baixos. Para comparação, a taxa de produção de estradiol nos homens é de aproximadamente 50 μ g/d (184 nmol/d).

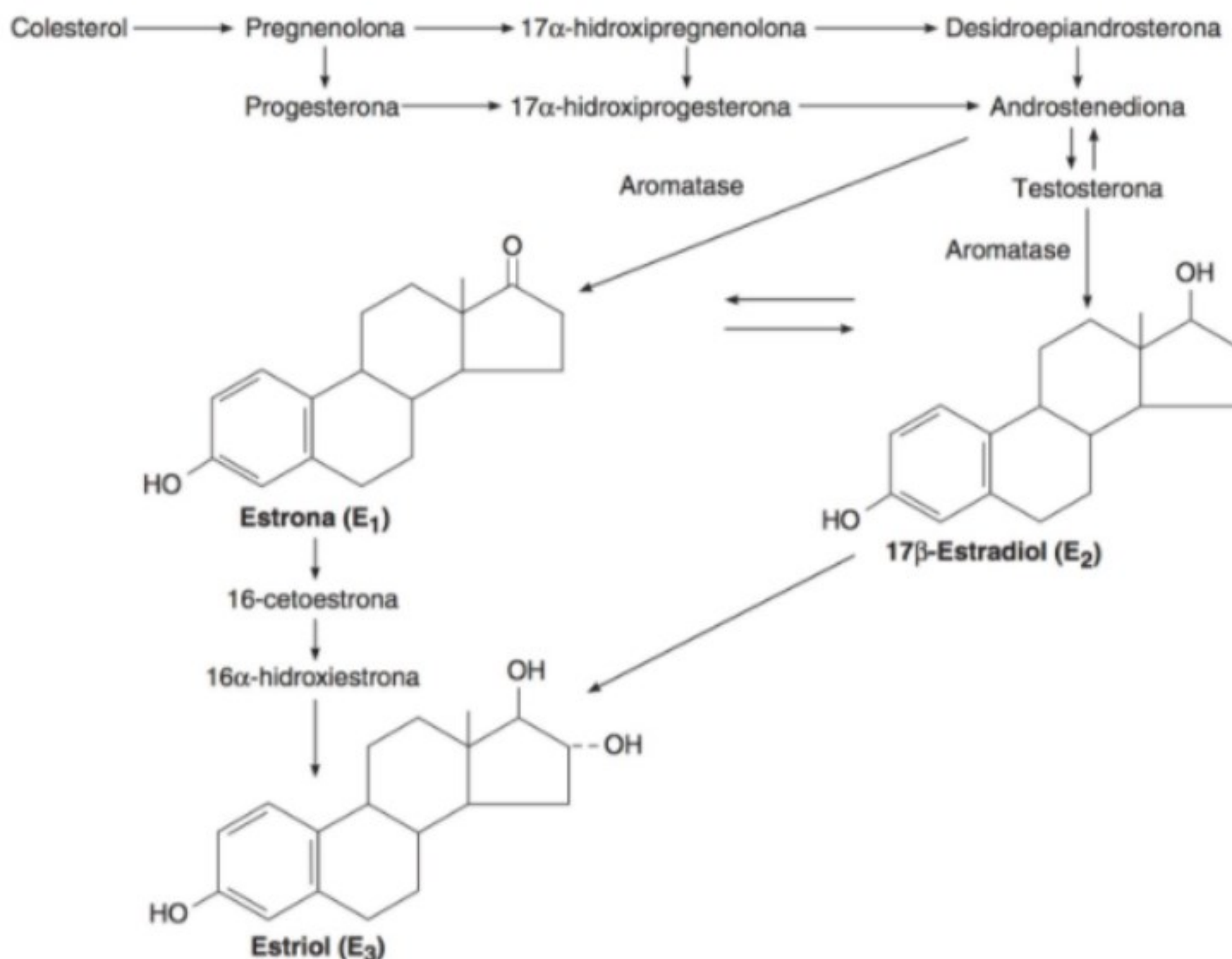
► Efeitos na genitália feminina

Os estrogênios facilitam o crescimento dos folículos ovários e aumentam a motilidade das tubas uterinas. Seu papel nas mudanças cíclicas no endométrio, no colo uterino e na vagina foi abordado anteriormente. Esses hormônios aumentam o fluxo sanguíneo uterino e têm importantes efeitos no músculo liso do útero. Em mulheres imaturas e ooforectomizadas, o útero é pequeno, e o miométrio é atrófico e inativo. Os estrogênios aumentam a quantidade de músculo no útero e seu conteúdo de proteínas contráteis. Sob a influência dos estrogênios, o miométrio torna-se mais ativo e excitável, e os potenciais de ação nas fibras musculares individuais são elevados. O útero “dominado por estrogênios” também é mais sensível à oxitocina.

O tratamento prolongado com estrogênios causa hipertrofia endometrial. Quando esse tratamento é interrompido, há algum descarte e **sangramento de privação** do estrogênio. Além disso, pode ocorrer algum sangramento por “ruptura” durante a terapia prolongada com estrogênios.



▲ **Figura 4-8** Temperatura corporal basal e concentrações hormonais plasmáticas (média \pm desvio-padrão) durante o ciclo menstrual humano normal. Os valores estão alinhados em relação ao dia do pico do hormônio luteinizante (LH) na metade do ciclo. FSH, hormônio folículoestimulante. (Reproduzida, com permissão, de Barrett, KE. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)



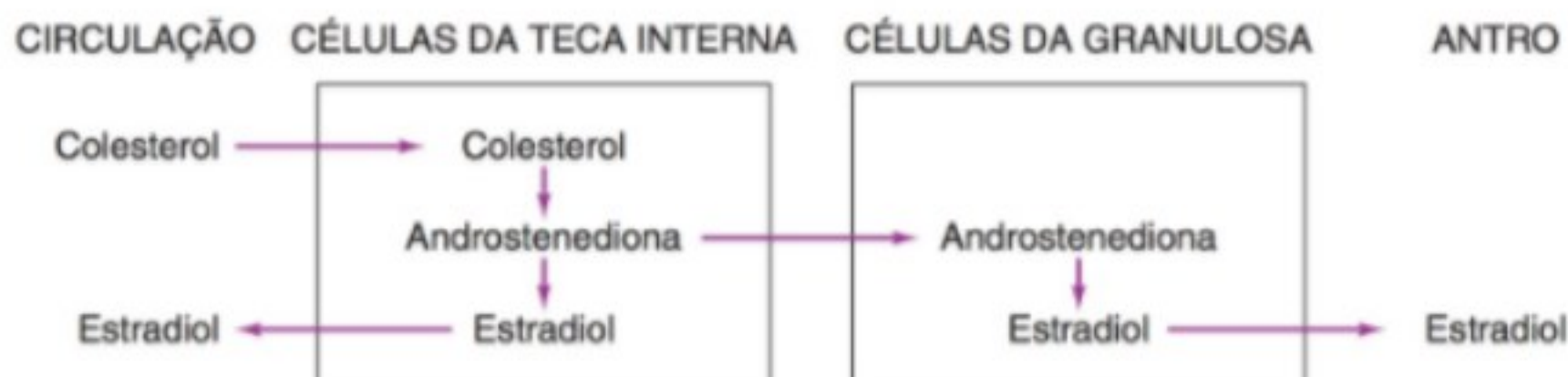
▲ **Figura 4-9** Biossíntese e metabolismo de estrogênios. (Reproduzida, com permissão, de Barrett, KE. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

► Efeitos em órgãos endócrinos

Os estrogênios reduzem a secreção de FSH. Em algumas circunstâncias, inibem a secreção de LH (retrocontrole negativo); em outras, aumentam a secreção de LH (retrocontrole positivo). Os estrogênios também aumentam o tamanho da hipófise. Às vezes, são administradas grandes doses de estrogênios durante 4 a 6 dias às mulheres, para evitar a concepção durante o período

fértil (anticoncepção pós-relação sexual ou "pílula do dia seguinte"). Nessa ocasião, a gravidez é evitada, provavelmente, pela interferência na implantação do óvulo fertilizado e não por mudanças na secreção de gonadotrofinas.

Os estrogênios ainda causam aumento da secreção do angiotensinogênio e da globulina de ligação da tireoide, bem como fechamento epifisário em humanos. No gado, exercem um importante efeito anabólico proteico, possivelmente por



▲ **Figura 4-10** Interações entre células da teca e da granulosa na síntese e na secreção de estradiol. (Reproduzida, com permissão, de Barrett, KE. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

Quadro 4-2 Distribuição de esteroides gonadais e cortisol no plasma

Esteróide	% livre	% ligada a		
		CBG	GBG	Albumina
Testosterona	2	0	65	33
Androstenediona	7	0	8	85
Estradiol	2	0	38	60
Progesterona	2	18	0	80
Cortisol	4	90	0	6

CBG, globulina de ligação a corticosteroides; GBG, globulina gonadal de ligação a esteroides.

estimulação da secreção de andrógenos pela suprarrenal; os estrogênios têm sido usados comercialmente para aumentar o peso de animais domésticos.

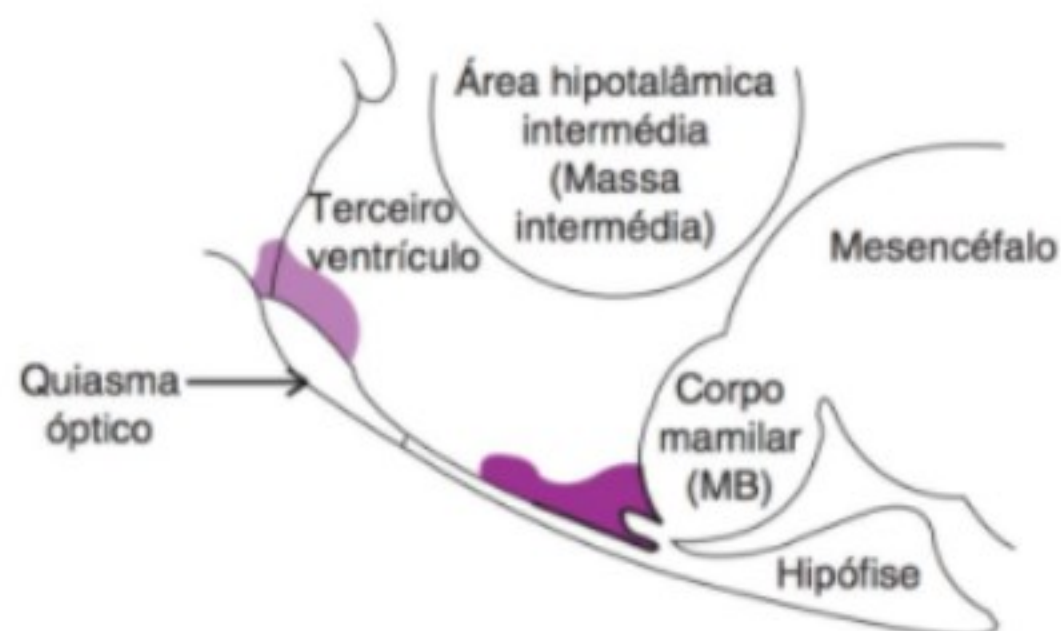
► Efeitos no sistema nervoso central

Os estrogênios são responsáveis pelo comportamento do cio em animais, e podem aumentar a libido em humanos. Aparentemente, exercem tal ação mediante um efeito direto sobre certos neurônios do hipotálamo (Fig. 4-11).

Os estrogênios aumentam a proliferação de dendritos nos neurônios e o número de botões sinápticos em ratos. Há relatos de que, em humanos, alentecem o desenvolvimento da doença de Alzheimer, mas esse papel dos estrogênios continua controverso.

► Efeitos nas mamas

Os estrogênios produzem o desenvolvimento de ductos nas mamas e são amplamente responsáveis pelo aumento mamário na puberdade feminina. O aumento mamário resultante da aplicação dérmica local de cremes que contêm estrogênios é devido,



▲ **Figura 4-11** Loci (ou Locus) em que as implantações de estrogênio no hipotálamo afetam o peso ovariano e o comportamento sexual de ratos, projetados em um corte sagital do hipotálamo. Os implantes que estimulam o comportamento sexual estão localizados na área supraquiasmática, acima do quiasma óptico, ao passo que a atrofia ovariana é produzida por implantes no núcleo arqueado e no hipotálamo ventral circundante, justamente acima do infundíbulo da neuro-hipófise (ou haste hipófise). MB, corpo mamilar. (Reproduzida, com permissão, de Barrett, KE. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

principalmente, à absorção sistêmica do estrogênio, apesar de ser produzido, também, um leve efeito local. Os estrogênios são responsáveis pela pigmentação das aréolas das mamas, a qual se torna mais intensa durante a primeira gravidez do que na puberdade.

► Efeitos nas características sexuais secundárias femininas

As mudanças corporais que ocorrem nas mulheres durante a puberdade — além do aumento das mamas, útero e vagina — são devidas, em parte, aos estrogênios, que são os “hormônios feminizantes”, e, de outra parte, simplesmente à ausência de

Quadro 4-3 Taxas de produção, durante 24 horas, de esteroides sexuais em mulheres em diferentes fases do ciclo menstrual

Esteroides sexuais	Folicular inicial	Pré-ovulatória	Lútea média
Progesterona (mg)	1,0	4,0	25,0
17-hidroxiprogesterona (mg)	0,5	4,0	4,0
Desidroepiandrosterona (mg)	7,0	7,0	7,0
Androstenediona (mg)	2,6	4,7	3,4
Testosterona (μg)	144,0	171,0	126,0
Estrona (μg)	50,0	350,0	250,0
Estradiol (μg)	36,0	380,0	250,0

Modificado e reproduzido, com permissão, de Yen, SSC, Jaffe RB. *Reproductive Endocrinology*. 3. ed. New York, NY: Saunders; 1991.

andrógenos testiculares. As mulheres têm ombros estreitos, quadris largos, coxas que convergem e braços que divergem (com amplo **ângulo de carregar**). Essa configuração corporal, além da distribuição feminina de gordura nas mamas e nas nádegas, também é vista em homens castrados. Nas mulheres, a laringe retém suas proporções pré-púberes, com tom alto de voz. Há menos pelos corporais e mais cabelos no couro cabeludo, e os pelos púbicos geralmente têm um padrão curto e achatado característico (**escudo feminino**). Nas mulheres, o crescimento de pelos púbicos e axilares deve-se, principalmente, aos andrógenos, mais do que aos estrogênios, embora o tratamento estrogênico possa causar algum desenvolvimento piloso. Os andrógenos são produzidos pelo córtex da glândula suprarrenal e, em menor quantidade, pelos ovários.

► Outras ações dos estrogênios

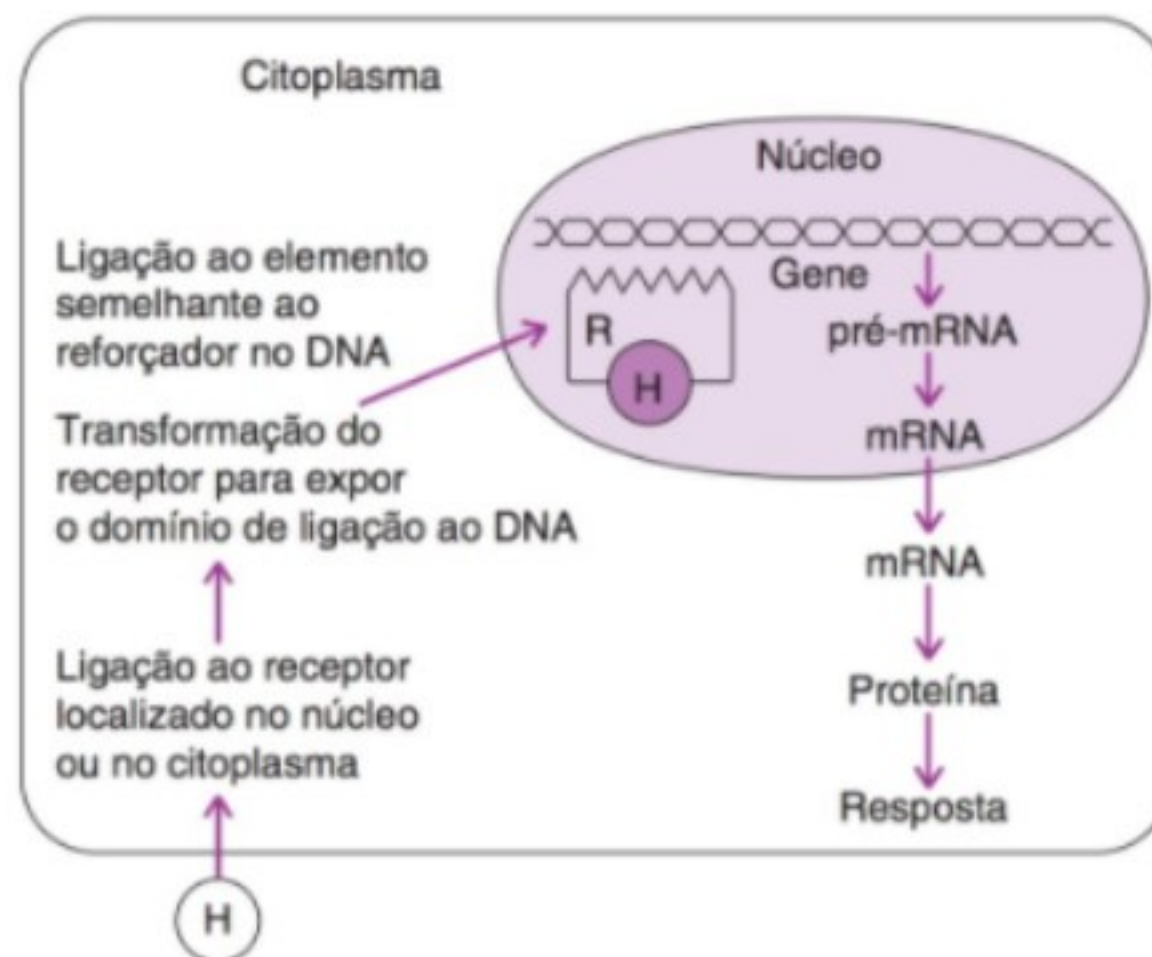
As mulheres normais retêm sal e água, ganhando peso pouco antes da menstruação. Os estrogênios podem causar algum grau de retenção de sal e água. No entanto, a secreção de aldosterona é levemente elevada na fase lútea, e isso também contribui para a retenção pré-menstrual de líquidos.

Os estrogênios tornam mais fluidas as secreções das glândulas sebáceas e, desse modo, compensam o efeito da testosterona e inibem a formação de comedões ("cravos") e acne. O eritema palmar, os angiomas em aranha e o ligeiro aumento das mamas, observados na doença hepática avançada, devem-se ao aumento dos estrogênios circulantes. Aparentemente, esse aumento resulta da redução do metabolismo hepático da androstenediona, disponibilizando maior quantidade desse andrógeno para conversão em estrogênios.

Além disso, os estrogênios têm significativa ação redutora do colesterol plasmático. Produzem vasodilatação e inibem a proliferação vascular dos músculos lisos, possivelmente pelo aumento da produção local de óxido nítrico (NO). Demonstrou-se, também, que os estrogênios impedem a expressão de fatores importantes no início da aterosclerose. Essas ações talvez expliquem a baixa incidência de infarto do miocárdio e outras complicações da doença vascular aterosclerótica nas mulheres em pré-menopausa. Existem evidências consideráveis de que pequenas doses de estrogênios podem reduzir a incidência de doença cardiovascular após a menopausa. Todavia, alguns dados publicados recentemente não sustentam essa conclusão, sendo, portanto, necessárias pesquisas adicionais. Grandes doses de estrogênios orais também causam trombose, aparentemente porque as altas concentrações estrogênicas que chegam ao fígado pelo sangue da veia porta alteram a produção hepática de fatores de coagulação.

► Mecanismo de ação

Os dois principais tipos de receptores nucleares de estrogênio são o receptor de estrogênio α (RE α), que é codificado por um gene localizado no cromossomo 6, e o receptor de estrogênio β (RE β), que é codificado por um gene localizado no cromossomo 14. Ambos são membros da superfamília de receptores nucleares que inclui receptores para muitos esteroides diferentes. Após se ligarem ao estrogênio, os receptores nucleares dimerizam e



▲ **Figura 4-12** Mecanismo de ação dos hormônios esteroides. Os receptores de estrogênio, progestina, andrógeno, glicocorticoide, mineralocorticoide e calcitriol (1,25-diidroxicolecalciferol) têm diferentes pesos moleculares, mas todos têm um domínio de ligação ao ligante e um domínio de ligação ao DNA que é exposto quando o ligante se liga. O complexo hormônio-receptor então se liga ao DNA, produzindo transcrição aumentada ou reduzida. H, hormônio; R, receptor. (Reproduzida, com permissão, de Ganong, WF. *Review of Medical Physiology*. 22. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.)

se ligam ao DNA, alterando sua transcrição (Fig. 4-12). Alguns tecidos contêm um tipo ou o outro de receptor, mas há também superposição, com tecidos contendo tanto o RE α , como o RE β . O RE α é encontrado principalmente no útero, rins, fígado e coração, ao passo que o RE β é encontrado principalmente nos ovários, próstata, pulmões, trato gastrointestinal, sistema hematopoiético e sistema nervoso central. Esses receptores também formam heterodímeros, com o RE α ligando-se ao RE β . Os camundongos machos e fêmeas cujo gene para RE α tenha sido nocauteado (ou seja, inativado de modo a não mais se expressar) são estéreis, desenvolvem osteoporose e continuam a crescer porque suas epífises não se fecham. As fêmeas com supressão de RE β são inférteis, mas os machos supressão RE- β são férteis, ainda que tenham próstatas hiperplásicas e perda de gordura. Por conseguinte, as ações dos receptores de estrogênios são complexas, múltiplas e variadas. Todavia, isso não é surpreendente, porque atualmente se sabe que ambos os receptores existem em várias isoformas e, assim como os receptores tireoidianos, podem ligar-se a vários fatores de ativação e estimulação.

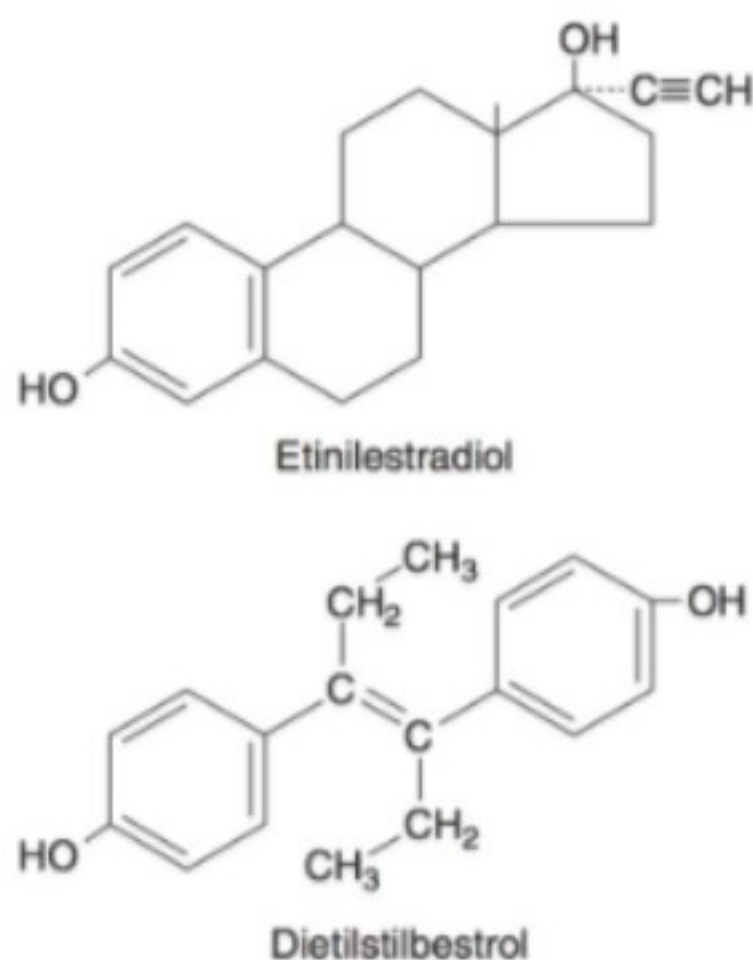
A maioria das ações dos estrogênios é genômica, isto é, mediada por ações nucleares. No entanto, alguns efeitos são tão rápidos que é difícil acreditar que sejam mediados pela expressão aumentada de mRNAs. Isso inclui efeitos na descarga neuronal no encéfalo e, possivelmente, efeitos de retrocontrole sobre a secreção de gonadotrofinas. Sua existência levou à hipótese de que, além das ações genômicas, há efeitos não genômicos

de estrogênios, que presumivelmente são mediados por receptores de membrana. Efeitos rápidos similares da progesterona, da testosterona e da aldosterona também podem ser produzidos por receptores de membrana.

► Estrogênio sintético

O derivado etinilestradiol (Fig. 4-13) é um estrogênio potente. Ao contrário dos estrogênios de ocorrência natural, é relativamente ativo quando administrado por via oral, porque tem um grupo etinil na posição 17, que o torna resistente ao metabolismo hepático. Os hormônios que ocorrem naturalmente têm baixa atividade quando administrados por via oral, porque a drenagem venosa portal do intestino carrega-os para o fígado, onde são inativados em grande escala, antes de alcançarem a circulação geral. Algumas substâncias não esteroides e certos compostos encontrados em plantas têm atividade estrogênica. Os estrogênios vegetais raramente afetam os humanos, mas podem causar efeitos indesejáveis em animais domésticos. O dietilstilbestrol (Fig. 4-13) e vários compostos relacionados são fortemente estrogênicos, possivelmente porque são convertidos em estruturas em anel semelhantes aos esteroides no organismo.

O estradiol reduz os calores súbitos e outros sintomas da menopausa, e impede o desenvolvimento de osteoporose; também pode restringir o início e a progressão da aterosclerose, bem como a incidência de infartos do miocárdio. No entanto, também estimula o crescimento do endométrio e da mama, e pode causar câncer de útero e possivelmente de mama. Portanto, há uma pesquisa ativa por estrogênios especialmente combinados que tenham os efeitos ósseos e cardiovasculares do estradiol, mas que não tenham efeitos estimulantes do crescimento no útero e na mama. Entre os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (MSREs), o **tamoxifeno** e o **raloxifeno** são promissores nesse sentido. Nenhum combate os sintomas da menopausa, mas

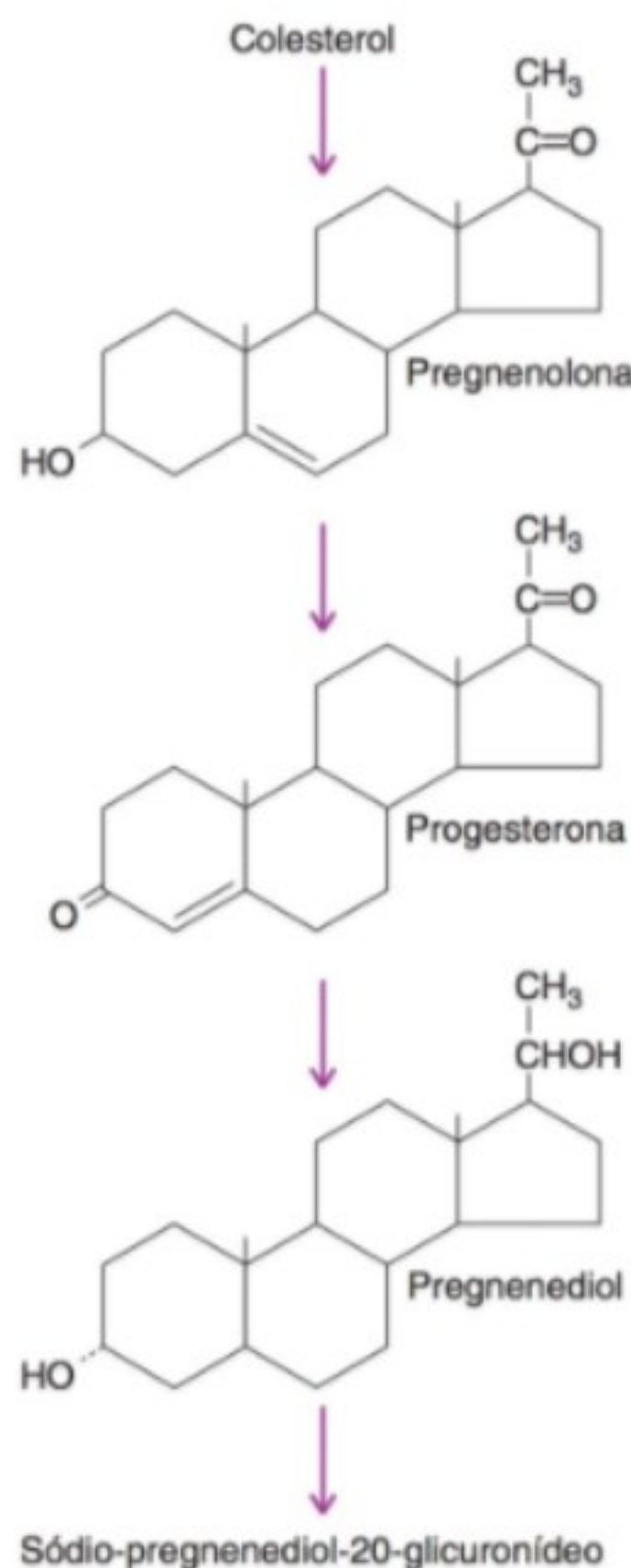


▲ **Figura 4-13** Estrogênios sintéticos. (Reproduzida, com permissão, de Ganong, WF. *Review of Medical Physiology*. 22. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.)

ambos têm os efeitos do estradiol, preservando os ossos. Talvez também tenham efeitos cardioprotetores, no entanto a relevância clínica desses efeitos ainda não está estabelecida. Além disso, o tamoxifeno não estimula a mama, enquanto o raloxifeno não estimula a mama nem o útero. Os usos clínicos desses fármacos são abordados em outra parte deste livro.

► Química, biossíntese e metabolismo da progesterona

A progesterona (Fig. 4-14) é um esteroide com 21 átomos de carbono (C_{21}), secretado em grande quantidade pelo corpo lúteo e pela placenta. É um importante intermediário na biossíntese de esteroides em todos os tecidos que secretam hormônios esteroides, e pequena quantidade dele entra na circulação dos testículos e do córtex da glândula suprarrenal. Os derivados 20α - e 20β -hidroxiprogesterona são formados no corpo



▲ **Figura 4-14** Biossíntese da progesterona e principal rota para seu metabolismo. Outros metabólitos também são formados. (Reproduzida, com permissão, de Barrett, KE. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

lúteo. Aproximadamente, 2% da progesterona em circulação são livres (Quadro 4-2), enquanto 80% são ligados à albumina e 18%, à globulina de ligação ao corticosteroide. A progesterona tem meia-vida curta e é, no fígado, convertido em pregnandiol, que é conjugado ao ácido glicurônico e excretado na urina (Fig. 4-14).

► Secreção de progesterona

O nível plasmático de progesterona nas mulheres, durante a fase folicular do ciclo menstrual, é aproximadamente 0,9 ng/mL (3 nmol/L), ao passo que esse nível nos homens é cerca de 0,3 ng/mL (1 nmol/L). Essa diferença deve-se à secreção de pequenas quantidades de progesterona pelas células do folículo ovárico. Durante a fase lútea, as grandes quantidades secretadas pelo corpo lúteo fazem a secreção ovariana aumentar aproximadamente 20 vezes. O resultado é o aumento da progesterona no plasma a um valor máximo de cerca de 18 ng/mL (60 nmol/L) (Fig. 4-8).

O efeito estimulante do LH sobre a secreção de progesterona pelo corpo lúteo é devido à ativação da adenilciclase, e envolve uma etapa subsequente que depende da síntese proteica.

► Ações da progesterona

Os principais órgãos-alvo da progesterona são o útero, as mamas e o encéfalo. A progesterona é responsável pelas mudanças prostacionais no endométrio e pelas modificações cíclicas no colo do útero e na vagina, descritas anteriormente. Esse hormônio tem efeitos antiestrogênicos nas células do miométrio, diminuindo sua excitabilidade, sensibilidade à oxitocina e atividade elétrica espontânea, ao mesmo tempo em que aumenta seu potencial de membrana. Além disso, reduz o número de receptores de estrogênios no endométrio e aumenta a taxa de conversão de 17β -estradiol em estrogênios menos ativos.

Na mama, a progesterona estimula o desenvolvimento de lóbulos e alvéolos, induz a diferenciação do tecido ductal preparado por estrogênios e sustenta sua função secretora durante a lactação. Os efeitos de retrocontrole da progesterona são complexos, sendo exercidos tanto no nível hipotalâmico como no hipofisário. Grandes doses de progesterona inibem a secreção de LH e potencializam os efeitos inibidores de estrogênios, impedindo a ovulação.

A progesterona é termogênica e provavelmente é responsável pela elevação da temperatura corporal basal na época da ovulação (Fig. 4-8). Esse hormônio estimula a respiração, e o fato de que, nas mulheres, a pressão parcial alveolar do dióxido de carbono (pCO_2), nas mulheres, durante a fase lútea do ciclo menstrual, é inferior à que ocorre nos homens é atribuído à ação da progesterona secretada. Na gravidez, a pCO_2 cai quando a secreção de progesterona aumenta. Grandes doses de progesterona produzem natriurese, provavelmente bloqueando a ação da aldosterona nos rins. O hormônio não tem efeito anabólico significativo.

► Mecanismo de ação

Os efeitos da progesterona, como os de outros esteroides, são resultantes de ação sobre o DNA para iniciar a síntese de novo mRNA. O receptor da progesterona está ligado a uma proteína

de choque térmico, na ausência do esteroide, portanto a ligação da progesterona com seu receptor libera a proteína de choque térmico, expondo o domínio de ligação ao DNA do receptor. O esteroide sintético **mifepristona** (RU-486) liga-se ao receptor, mas não libera a proteína de choque térmico, e bloqueia a ligação da progesterona. Como a manutenção da gravidez inicial depende do efeito estimulador da progesterona no desenvolvimento endometrial e de sua inibição da contratilidade uterina, a mifepristona causa absorção. Em alguns países, esse fármaco, combinado com uma prostaglandina, é usado para produzir abortos eletivos.

São produzidas duas isoformas do receptor de progesterona pelo processamento diferencial de um único gene localizado no cromossomo 11. O receptor de progesterona A (PR_A) é uma forma truncada que, quando ativada, é capaz de inibir algumas ações do receptor de progesterona B (PR_B). Em humanos, foi identificada uma terceira isoforma, PR_C , que presumivelmente modula a atividade transcricional de PR_A e PR_B . Todavia, embora o significado fisiológico da existência dessas isoformas continue indeterminado, sugeriu-se que elas têm diferentes respostas tecido-específicas à progesterona.

As substâncias que mimetizam a ação da progesterona são, por vezes, denominadas **agentes prostacionais**, **gestágenos** ou **progestinas**. São usadas, com os estrogênios sintéticos, como agentes anticoncepcionais orais.

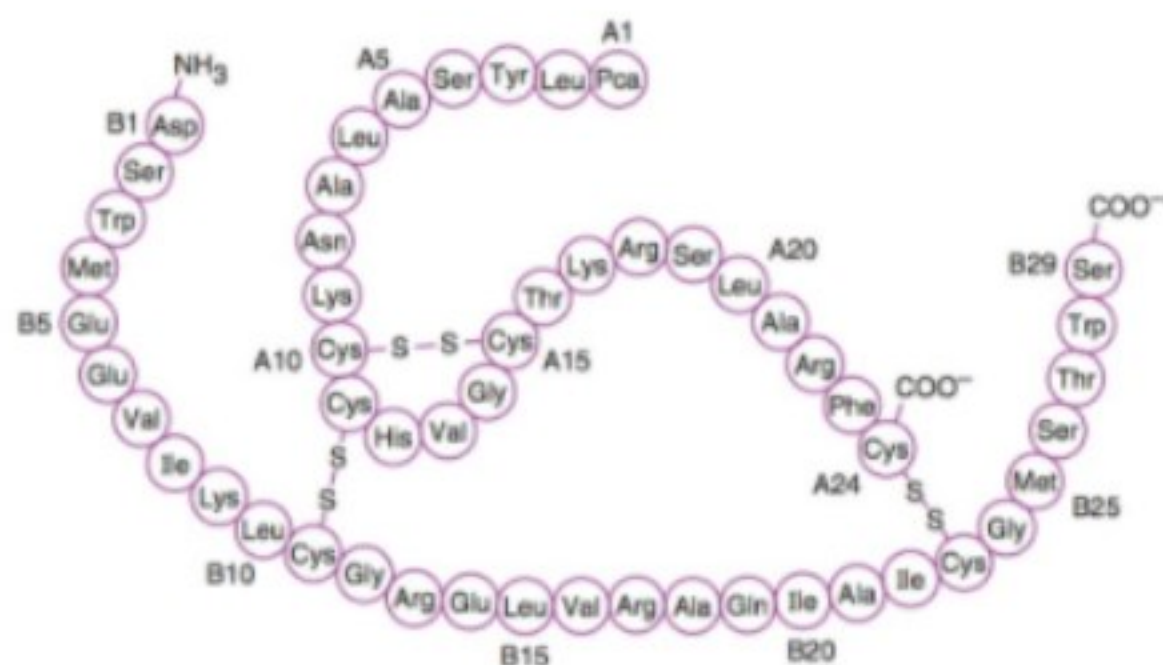
RELAXINA

A relaxina é um hormônio polipeptídico secretado pelo corpo lúteo nas mulheres, e pela próstata, nos homens. Durante a gravidez, esse hormônio relaxa a sínfise púbica e outras articulações pélvicas, ao mesmo tempo em que amolece e dilata o colo do útero, facilitando, assim, o parto. Também inibe as contrações uterinas, e talvez desempenhe um papel no desenvolvimento das glândulas mamárias. Em mulheres que não estão grávidas, a relaxina é encontrada no corpo lúteo e no endométrio durante a fase secretora do ciclo menstrual, mas não na fase proliferativa. Sua função em não grávidas é desconhecida, mas é postulado que a relaxina pode desempenhar um papel no desenvolvimento folicular, na ovulação e/ou na implantação do embrião. Atualmente, não há evidências de que a relaxina endógena contribua para os processos reprodutivos em qualquer espécie.

Na maioria das espécies, existe somente um gene para a relaxina, mas em humanos há dois genes, no cromossomo 9, que codificam dois polipeptídeos estruturalmente diferentes com a atividade da relaxina. No entanto, somente um desses genes é ativo no ovário e na próstata. A estrutura do polipeptídeo produzido nesses dois tecidos é mostrada na Figura 4-15.

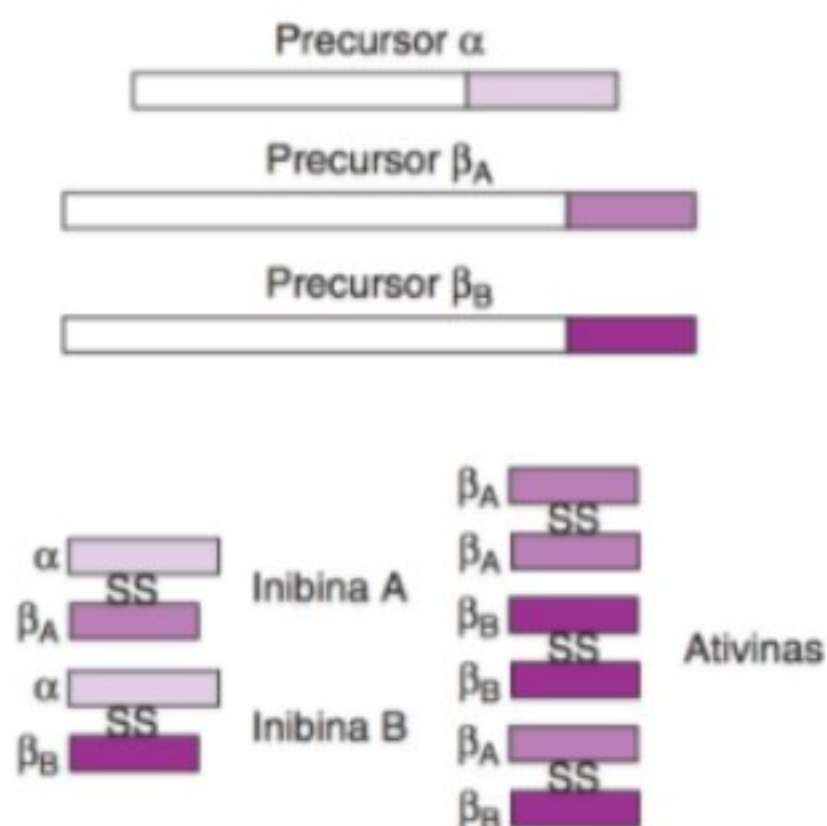
INIBINAS E ATIVINAS

Tanto os ovários como os testículos produzem polipeptídeos chamados **inibinas**, que impedem a secreção de FSH. Existem duas inhibinas, que são formadas por três subunidades polipeptídicas: uma subunidade glicosilada α , com peso molecular de 18.000, e duas subunidades β não glicosiladas, β_A e β_B , cada uma



▲ **Figura 4-15** Estrutura da relaxina humana lútea e prostática. Observe que as cadeias A e B são conectadas por pontes dissulfeto. Pca, resíduo do ácido piroglutâmico na extremidade N-terminal da cadeia A. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Winslow, JW; Shih, A; Bourell, JH, *et al.* Human seminal relaxin is a product of the same gene as human luteal relaxin. *Endocrinology* 1992;130:2660.)

com peso molecular de 14.000. As subunidades são formadas a partir de proteínas precursoras (Fig. 4-16). A subunidade α combina-se com a subunidade β_A para formar um heterodímero, e com a subunidade β_B para formar outro heterodímero, com as subunidades sendo ligadas por pontes dissulfeto. Os dois heterodímeros $\alpha\beta_A$ (inibina A) e $\alpha\beta_B$ (inibina B) inibem a secreção de FSH por uma ação direta sobre a hipófise, ainda que, atualmente, pareça que a inibina B é o hormônio regulador do FSH em adultos. As inibinas são produzidas pelas células de Sertoli nos machos e pelas células da granulosa nas fêmeas.



▲ **Figura 4-16** Proteínas precursoras das inibinas, e as várias inibinas e ativinas que a partir delas se formam. SS, pontes dissulfeto. (Reproduzida, com permissão, de Ganong, WF. *Review of Medical Physiology*. 22. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.)

O heterodímero $\beta_A\beta_B$ e os homodímeros $\beta_A\beta_A$ e $\beta_B\beta_B$ estimulam a secreção de FSH, em vez de inibi-la, por isso são denominados **ativinas**. Sua função na reprodução ainda não está estabelecida. No entanto, as inibinas e as ativinas são membros da superfamília do fator de crescimento transformante β , que abrange fatores de crescimento diméricos. Também está incluída nessa superfamília a substância inibidora mülleriana (MIS), que é importante no desenvolvimento embrionário das gônadas. Dois **receptores de ativina** foram clonados, ambos parecendo ser serinaquinases. As inibinas e as ativinas são encontradas também no encéfalo e em muitos tecidos diferentes, não apenas nas gônadas. Na medula óssea, as ativinas estão envolvidas no desenvolvimento dos leucócitos. Na vida embrionária, as ativinas participam da formação do mesoderma. Todos os camundongos com uma deleção marcada do gene da inibina α cresceram, inicialmente, de modo normal, mas depois desenvolveram tumores no estroma gonadal, elucidando, assim, o papel do gene da inibina α como um gene supressor de tumor.

No plasma, a macroglobulina α_2 liga-se a ativinas e a inibinas. Nos tecidos, as ativinas ligam-se a uma família de quatro glicoproteínas chamadas **folistatinas**. A ligação das ativinas inativa sua atividade biológica, que pode envolver a regulação da produção de FSH a partir de gonadotrofos na adeno-hipófise (lobo anterior da hipófise). Todavia, a relação das folistatinas com a inibina e sua função fisiológica continua indeterminada.

HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS

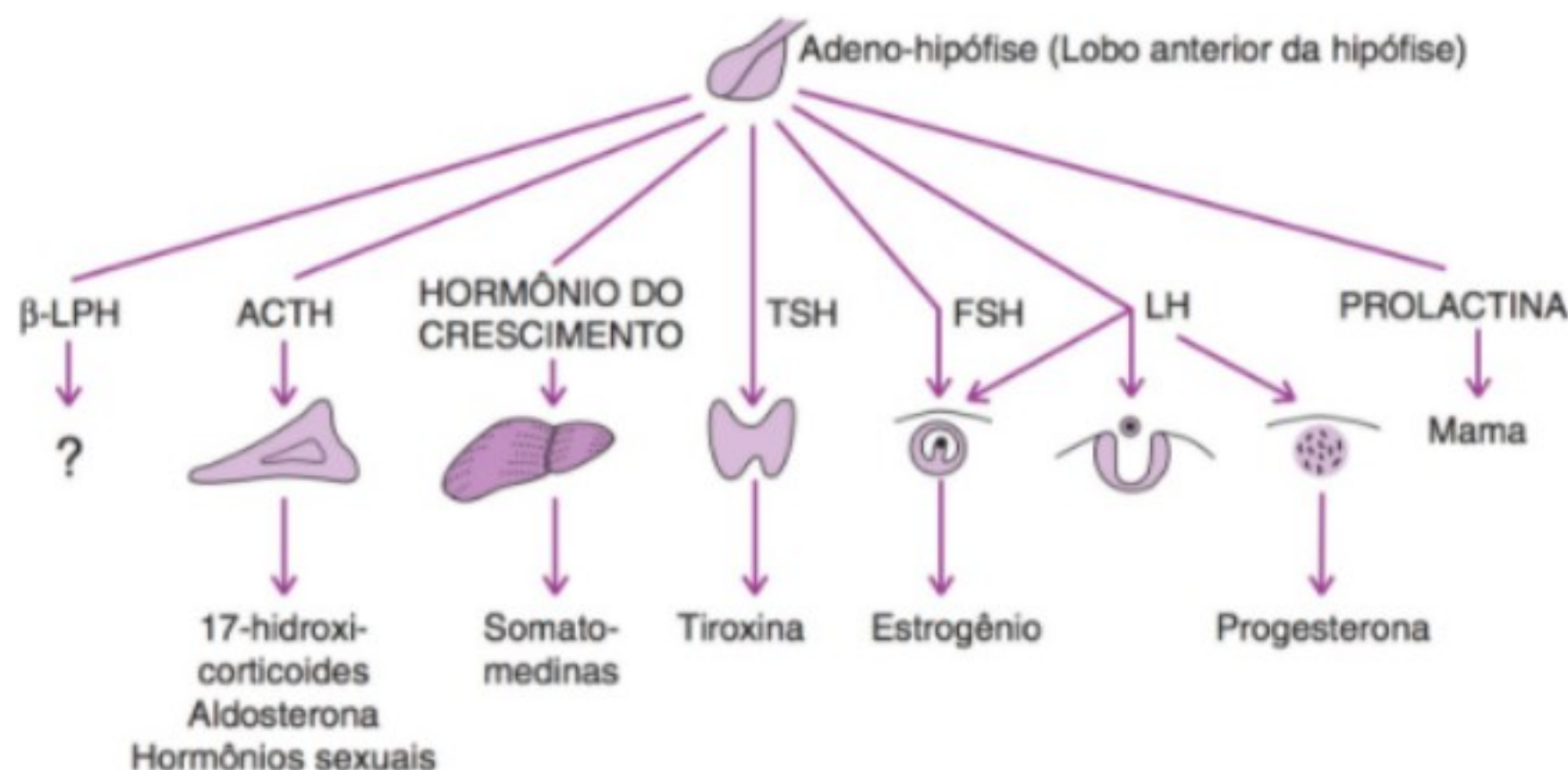
A secreção ovariana depende da ação de hormônios secretados pela adeno-hipófise (glândula hipófise anterior). A adeno-hipófise secreta seis hormônios estabelecidos: ACTH, hormônio de crescimento, hormônio estimulante da tireoide (TSH), FSH, LH e prolactina (Fig. 4-17). Além disso, secreta um suposto hormônio: o hormônio lipotrófico β (β -LPH).

A neuro-hipófise (hipófise posterior ou lobo posterior da hipófise) difere da adeno-hipófise (hipófise anterior ou lobo anterior da hipófise) pelo fato de que seus hormônios, oxitocina e vasopressina, são secretados pelos neurônios diretamente na circulação sistêmica.

GONADOTROFINAS

As gonadotrofinas, o FSH e o LH agem em conjunto para regular a secreção cíclica dos hormônios ovarianos. São glicoproteínas compostas de subunidades α e β . As subunidades α têm a mesma composição de aminoácidos que as subunidades α das glicoproteínas, do TSH e da gonadotrofina coriônica humana (hCG). A especificidade desses quatro hormônios glicoproteicos é atribuída pelas diferentes estruturas de suas subunidades β . Os carboidratos, nas moléculas de gonadotrofina, aumentam a potência dos hormônios pelo notável alentecimento de seu metabolismo. A meia-vida do FSH humano é de aproximadamente 170 minutos; a meia-vida do LH é de 60 minutos.

Os receptores para o FSH e o LH são receptores em serpentina acoplados à adenililciclase por meio de G_s . Além disso, cada um tem um domínio extracelular glicosilado estendido.



▲ **Figura 4-17** Hormônios da adeno-hipófise (lobo anterior da hipófise). Em mulheres, o hormônio foliculoestimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) atuam em sequência no ovário, para produzir o desenvolvimento do folículo ovárico, que secreta estrogênio, e da ovulação, seguida pela formação e manutenção do corpo lúteo, que secreta estrogênio e progesterona. Em homens, o FSH e o LH controlam as funções dos testículos. A prolactina estimula a lactação. β-LPH, hormônio lipotrópico β; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TSH, hormônio estimulante da tireoide. (Reproduzida, com permissão, de Ganong, WF. *Review of Medical Physiology*. 22. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.)

HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS

A secreção dos hormônios hipofisários da adeno-hipófise é regulada pelos hormônios hipofisiotróficos hipotalâmicos. Essas substâncias são produzidas pelos neurônios e entram nos vasos hipofisários portais (Fig. 4-18), um grupo especial de vasos sanguíneos que transportam substâncias diretamente do hipotálamo para a adeno-hipófise. As ações desses hormônios estão resumidas na Figura 4-19. São conhecidas as estruturas de seis hormônios hipofisiotróficos estabelecidos (Fig. 4-20). Nenhum hormônio liberador de prolactina foi isolado e identificado. No entanto, vários polipeptídeos que são encontrados no hipotálamo podem aumentar a secreção de prolactina, e um ou mais desses polipeptídeos podem estimular a secreção de prolactina em condições fisiológicas.

Os hormônios da neuro-hipófise (hipófise posterior) são produzidos nos corpos celulares de neurônios localizados nos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo, e transportados ao longo dos axônios desses neurônios para as suas terminações no lobo posterior da hipófise. Esses hormônios são liberados pelas terminações nervosas na circulação quando os potenciais de ação percorrem os axônios e alcançam suas terminações. As estruturas dos hormônios são apresentadas na Figura 4-21.

CONTROLE DA FUNÇÃO OVARIANA

O FSH da hipófise é responsável pela maturação inicial dos folículos ovarianos, enquanto o FSH e o LH, em conjunto, são responsáveis pela sua maturação final. Um pico de secreção de LH (Fig. 4-8) desencadeia a ovulação e a formação inicial do corpo lúteo. Na metade do ciclo, também há um pico menor de

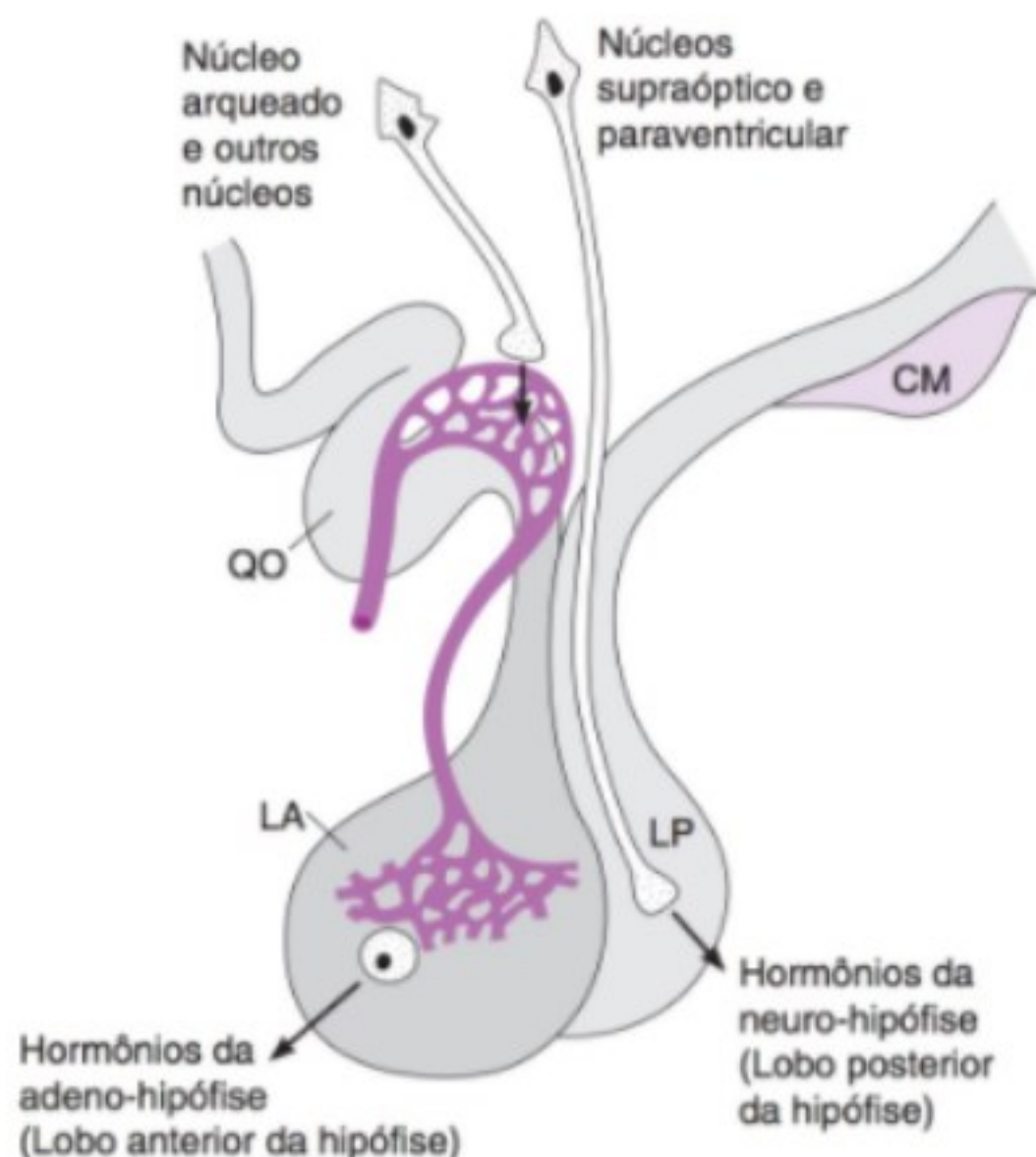
secreção de FSH, cujo significado ainda é incerto. O LH estimula a secreção de estrogênio e progesterona pelo corpo lúteo.

Componentes hipotalâmicos

O hipotálamo exerce um papel-chave no controle da secreção de gonadotrofinas. O controle hipotalâmico é realizado pelo GnRH, secretado nos vasos hipofisários portais, que estimula a secreção de FSH e LH. É improvável que exista também, separadamente, um hormônio liberador do hormônio foliculoestimulante (FRH).

O GnRH normalmente é secretado em ondas episódicas (**secreção pulsátil**). Essas ondas são essenciais para a secreção normal de gonadotrofinas, que também se manifestam em um modo pulsátil (Fig. 4-22). Se o GnRH for administrado por meio de infusão constante, o número de receptores de GnRH diminui na adeno-hipófise (**hiporregulação**) e a secreção de LH cai a níveis baixos. No entanto, se o GnRH for administrado episodicamente, na velocidade de um pulso por hora, a secreção de LH é estimulada. Isso ocorre mesmo quando a secreção endógena de GnRH for impedida por uma lesão do hipotálamo ventral.

É claro que não é somente a natureza episódica da secreção de GnRH que é um fenômeno importante, mas também as flutuações na frequência e na amplitude desses picos de GnRH que são importantes em gerar as outras mudanças hormonais as quais são responsáveis pelo ciclo menstrual. A frequência é aumentada pelos estrogênios e diminuída pela progesterona e pela testosterona. A frequência aumenta tardiamente na fase folicular do ciclo, culminando no aumento de LH. Durante a fase secretora, essa frequência diminui em consequência da ação da progesterona, mas, quando a secreção de estrogênio e progesterona decresce no fim do ciclo, mais uma vez essa frequência aumenta.



▲ **Figura 4-18** Secreção de hormônios hipotalâmicos. Os hormônios do lobo posterior (LP) são liberados na circulação geral a partir das terminações dos neurônios supraópticos e paraventriculares, ao passo que os hormônios hipofisiotróficos são secretados na circulação hipófise portal a partir das terminações dos neurônios do núcleo arqueado e de outros neurônios hipotalâmicos. LA, lobo anterior; CM, corpos mamilares; QO, quiasma óptico. (Reproduzida, com permissão, de Ganong, WF. *Review of Medical Physiology*. 22. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.)

Na época do aumento de LH, na metade do ciclo, a sensibilidade dos gonadotrofos ao GnRH está imensamente elevada, devido à sua exposição às pulsações do GnRH na frequência que existe nesse momento. Esse efeito de autoiniciação do GnRH é importante na produção de uma resposta máxima do LH.

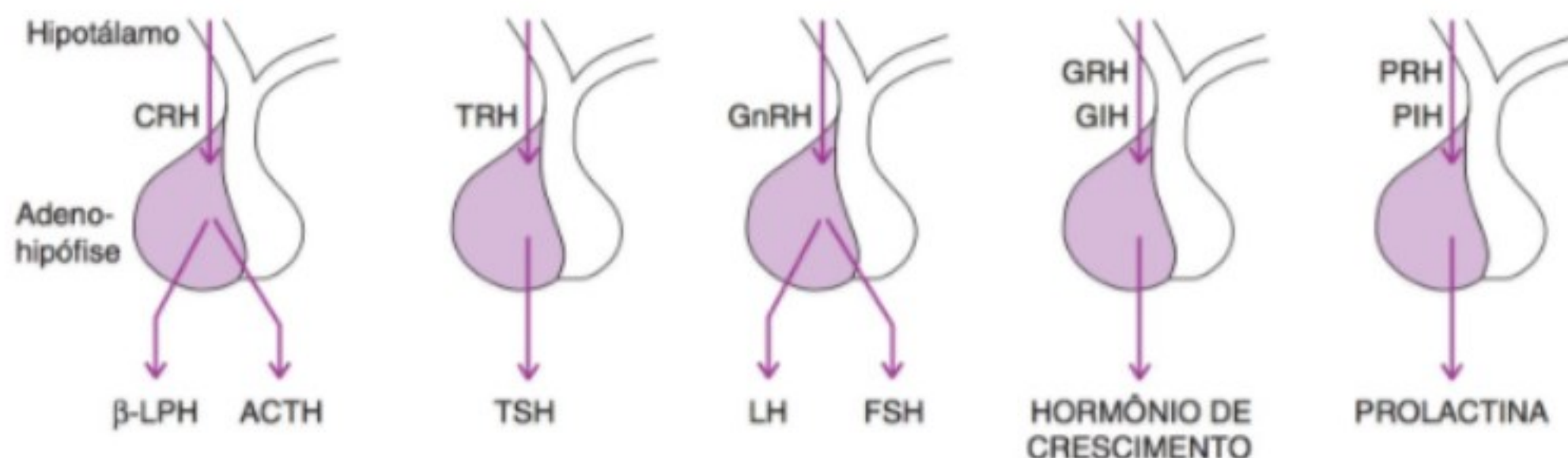
A natureza e a localização exata do gerador de pulsos de GnRH no hipotálamo ainda não estão bem-determinadas. No entanto, sabe-se que a noradrenalina e possivelmente a adrenalina aumentam as frequências pulsáteis do GnRH. De modo inverso, os peptídeos opiáceos, como as encefalinas e a β -endorfina, reduzem a frequência de pulsos do GnRH.

A hiporregulação dos receptores hipofisários e o consequente decréscimo na secreção de LH produzida pelos níveis constantemente elevados de GnRH levaram ao uso de agonistas de GnRH de longa ação para inibir a secreção de LH na puberdade precoce, endometriose, leiomiomas e câncer da próstata.

► Efeitos do retrocontrole

As mudanças nos níveis plasmáticos de LH, FSH, esteroides sexuais e inibina B, durante o ciclo menstrual, são mostradas na Figura 4-8, e suas relações de retrocontrole estão diagramadas na Figura 4-23. No início da fase folicular, o nível de inibina B é baixo e o nível de FSH é modestamente elevado, favorecendo o desenvolvimento folicular. A secreção de LH é mantida sob controle pelo efeito de realimentação negativa do nível de estrogênios em elevação no plasma. No período de 36 a 48 horas antes da ovulação, o efeito de realimentação estrogênica torna-se positivo, iniciando a onda secretora de LH (aumento de LH) que produz a ovulação aproximadamente 9 horas após o pico de LH. A secreção de FSH também apresenta picos, apesar de uma pequena elevação no nível de inibina B, provavelmente devido à forte estimulação dos gonadotrofos pelo GnRH. Durante a fase lútea, a secreção de LH e FSH é baixa, por causa dos níveis elevados de estrogênio, progesterona e inibina B.

Deve-se enfatizar que um nível moderado e constante de estrogênio circulante exerce um efeito de realimentação negativa sobre a secreção de LH, enquanto um nível elevado de estrogênio exerce uma realimentação positiva e estimula a secreção de LH. Demonstrou-se, em macacos, que também há um tempo mínimo em que os níveis estrogênicos devem estar elevados para produzir um retrocontrole positivo. Quando o nível de estrogênio circulante foi aumentado em cerca de 300% durante 24 horas, foi percebido somente o retrocontrole negativo, mas



▲ **Figura 4-19** Efeitos de hormônios hipofisiotróficos na secreção de hormônios da adeno-hipófise (hipófise anterior). β -LPH, β -hormônio lipotrófico; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRH, hormônio liberador de corticotrofina; FSH, hormônio foliculo-estimulante; GIH, hormônio inibidor do crescimento; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; GRH, hormônio liberador do hormônio do crescimento; LH, hormônio luteinizante; PIH, hormônio inibidor da prolactina; PRH, hormônio liberador da prolactina; TRH, hormônio liberador da tireoide; TSH, hormônio estimulante da tireoide. (Reproduzida, com permissão, de Ganong, WF. *Review of Medical Physiology*. 22. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.)

TRH	(piro)Glu-His-Pro-NH ₂
GnRH	(piro)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂
Somatostatina	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys
CRH	Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH ₂
GRH	Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH ₂
PIH	Dopamina

▲ **Figura 4-20** Estruturas de hormônios hipofisiotróficos em humanos. A estrutura da somatostatina aqui mostrada é a do tetradecapeptídeo (somatostatina 14). Além disso, a pré-pró-somatostatina é a origem de um polipeptídeo de extremidade N-terminal estendida com 28 resíduos de aminoácidos (somatostatina 28). Ambas as formas são encontradas em muitos tecidos. CRH, hormônio liberador de corticotrofina; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; GRH, hormônio liberador do hormônio de crescimento; PIH, hormônio inibidor da prolactina; TRH, hormônio liberador de toxina. (Reproduzida, com permissão, de Ganong, WF. *Review of Medical Physiology*. 22. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.)

quando esse nível foi aumentado em cerca de 300% durante 36 horas ou mais, um breve declínio na secreção foi seguido por uma onda secretora de LH que se assemelhava ao pico da metade do ciclo. Quando os níveis circulantes de progesterona estavam altos, o efeito de retrocontrole positivo do estrogênio era inibido. Há evidência, em primatas, de que tanto os efeitos do retrocontrole negativo quanto os do positivo do estrogênio são exercidos na área mediobasal do hipotálamo, via receptores REα. O mecanismo da “troca” (*switch*) entre o retrocontrole negativo e o positivo permanece desconhecido.

► Controle do ciclo menstrual

Em um importante sentido, a regressão do corpo lúteo (**luteólise**), com início 3 a 4 dias antes da menstruação, é a explicação para o ciclo menstrual. A PGF_{2α} parece ser uma luteolisina fisiológica, mas essa prostaglandina somente é ativada quando estão presentes células endoteliais que produzem endotelina-1 (ET-1). Portanto, aparentemente, pelo menos em algumas espécies, a luteólise é produzida pela ação conjunta da PGF_{2α} e da ET-1. Em alguns animais domésticos, a oxitocina secretada pelo corpo lúteo parece exercer

um efeito luteolítico local, possivelmente causando a liberação de prostaglandinas. Quando a luteólise começa, os níveis de estrogênio e progesterona caem, seguindo-se o aumento da secreção de FSH e LH. Uma nova safra de folículos se desenvolve, e depois um único folículo dominante amadurece, em consequência à ação do FSH e do LH. Quase na metade do ciclo, há uma elevação na secreção estrogênica do folículo. Essa elevação aumenta a responsividade da hipófise ao GnRH e desencadeia um pico secretor de LH. A ovulação resultante é acompanhada pela formação de um corpo lúteo. Inicialmente, há uma queda na secreção de estrogênio, mas os níveis de progesterona e estrogênio em seguida se elevam, junto ao nível da inibina B. Os níveis elevados inibem a secreção de FSH e LH durante algum tempo, mas novamente ocorre a luteólise, e um novo ciclo se inicia.

► Ovulação reflexa

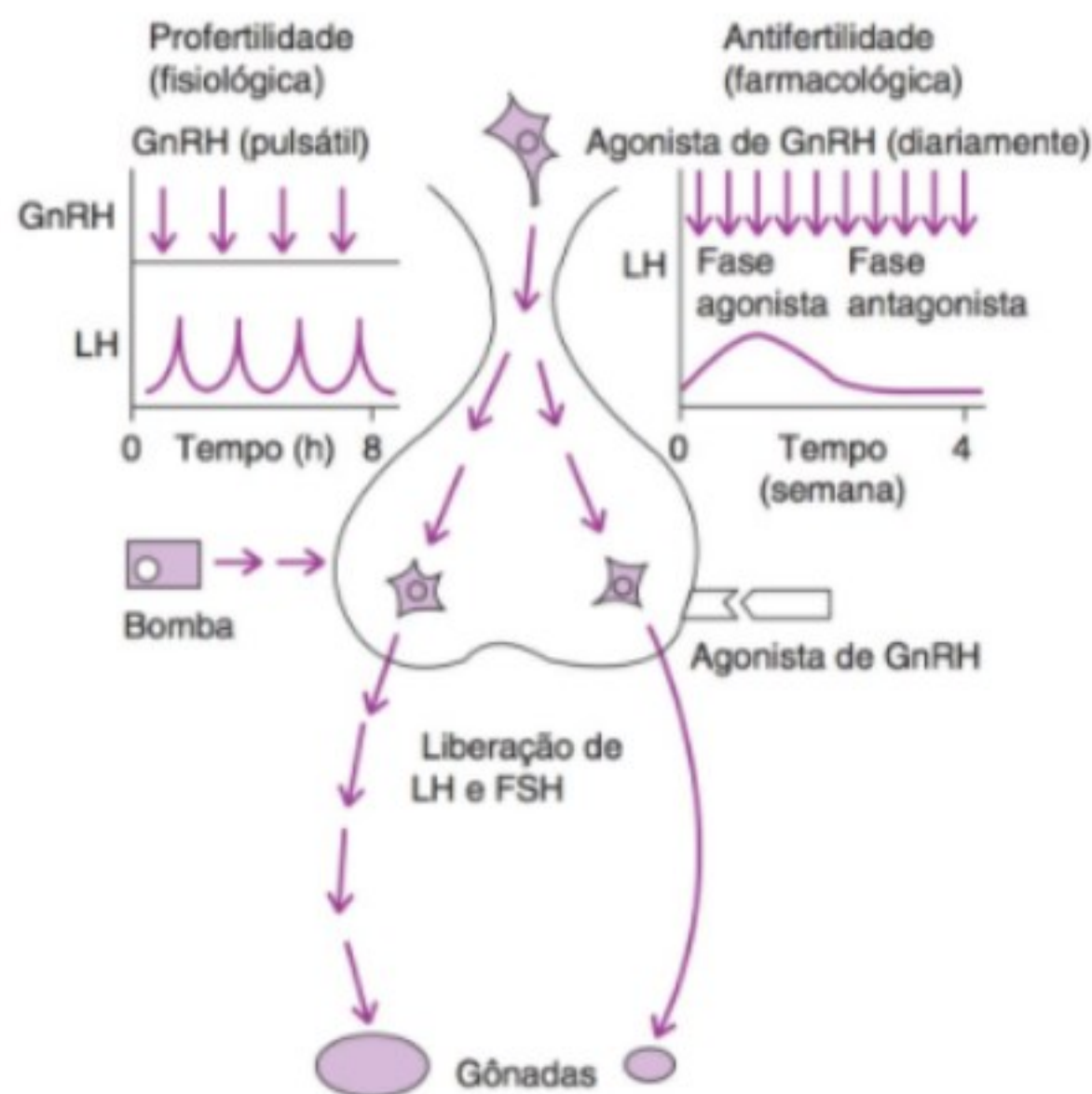
As fêmeas de gatos, coelhos, *vison* [animal semelhante à doninha] e outros animais têm longos períodos de **estro**, ou cio, durante o qual ovulam somente após a relação sexual. Essa **ovulação reflexa** é ocasionada por impulsos aferentes da genitália e dos olhos, orelhas e nariz, que convergem para o hipotálamo ventral e provocam a liberação de LH pela hipófise, induzindo assim a ovulação. Em espécies como as de ratos, macacos e humanos, a ovulação é um fenômeno periódico e espontâneo, porém impulsos aferentes que convergem no hipotálamo também podem exercer alguns efeitos. A ovulação pode ser atrasada por 24 horas, em ratas, mediante administração de pentobarbital ou outros fármacos neuralmente ativos, 12 horas antes do momento esperado da ruptura do folículo. Nas mulheres, os ciclos menstruais podem ser influenciados acentuadamente por estímulos emocionais.

► Anticoncepção

Os métodos utilizados comumente para evitar a concepção, com suas taxas de insucesso, estão listados no Quadro 4-4. A anti-concepção é considerada minuciosamente no Capítulo 58. Aqui,



▲ **Figura 4-21** Estruturas da arginina vasopressina e da oxitocina. (Reproduzida, com permissão, de Ganong, WF. *Review of Medical Physiology*. 22. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.)



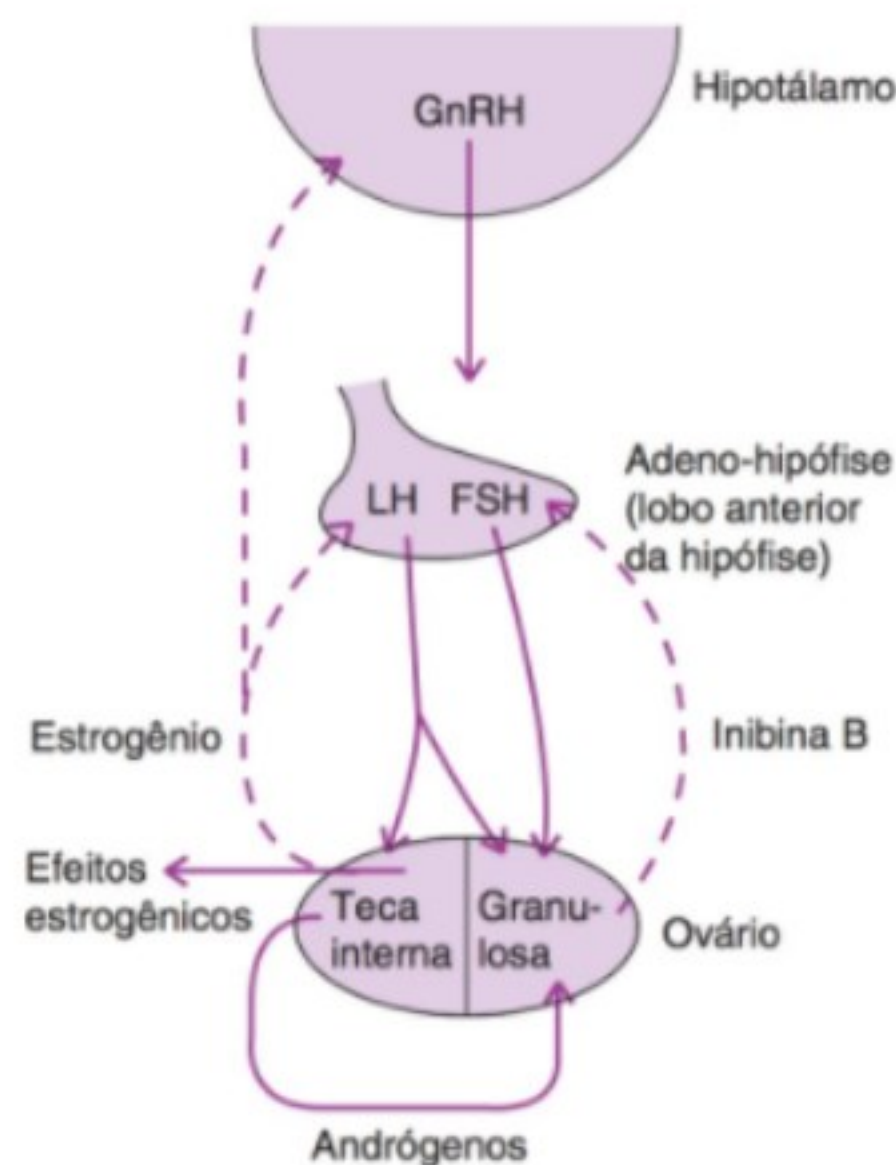
▲ **Figura 4-22** Ações profertilidade e antifertilidade do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e seus agonistas. A secreção normal de GnRH é pulsátil, ocorrendo em intervalos de 30 a 60 minutos. Esse modo, que pode ser reproduzido por injeções cronometradas, produz picos circorais de secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículoestimulante (FSH) e estimula a fertilidade. Se o GnRH for administrado por infusão contínua ou se um dos seus agonistas sintéticos de longa ação for injetado, há uma estimulação inicial dos receptores hipofisários. Todavia, essa estimulação dura somente alguns dias, sendo seguida pela hiporregulação do receptor com inibição da secreção de gonadotrofinas (efeito da antifertilidade). (Reproduzida, com permissão, de Conn, PM, Crowley, WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991;324:93.)

é brevemente revisada, porque as técnicas usadas são exemplos excelentes da aplicação dos princípios abordados neste capítulo.

Entre os contraceptivos mais usados encontram-se estrogênios e/ou progestinas em doses e combinações variadas. Esses fármacos interferem na secreção gonadotrófica ou na implantação, e em alguns casos inibem a união do espermatozoide com o ovócito/óvulo.

Uma vez que a concepção tenha ocorrido, o aborto pode ser produzido por antagonistas da progesterona, como a mifepristona.

A implantação de corpos estranhos no útero causa mudanças na duração do ciclo sexual em muitas espécies de mamíferos. Nos humanos, esses corpos estranhos não alteram o ciclo menstrual, mas agem como dispositivos anticoncepcionais eficazes. Os dois **dispositivos intrauterinos (DIUs)** disponíveis nos Estados Unidos são dispositivos em forma de T que contêm cobre ou progestina. Há produção de uma reação inflamatória local e estéril, secundária à presença do corpo estranho na cavidade uterina, o que presumivelmente atua como um espermicida, inibindo a



▲ **Figura 4-23** Regulação do retrocontrole da função ovariana. As células da teca interna fornecem andrógenos para as células da granulosa, e as células da teca produzem os estrogênios circulantes, que inibem a secreção do hormônio luteinizante (LH), do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e do hormônio folículoestimulante (FSH). A inibina B das células da granulosa também inibe a secreção de FSH. O LH regula as células da teca, enquanto as células da granulosa são reguladas pelo LH e pelo FSH. As setas tracejadas indicam inibição e as setas completas indicam estimulação. (Reproduzida, com permissão, de Ganong, WF. *Review of Medical Physiology*. 22. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.)

capacitação, a penetração e a sobrevivência do espermatozoide. O DIU com progestina torna espesso o muco cervical e pode causar alterações endometriais que impedem a implantação do embrião.

Atualmente, implantes compostos principalmente de progestinas estão sendo cada vez mais usados em algumas partes do mundo. Esses implantes são inseridos sob a pele e permanecem eficazes durante três anos. Seus dois principais mecanismos de ação incluem a inibição da ovulação e a restrição da penetração do espermatozoide por meio do muco cervical. Os implantes frequentemente produzem amenorreia, mas, sob os demais aspectos, parecem ser bem tolerados. Entretanto, descobriu-se que o sangramento espontâneo é um efeito colateral comum.

PROLACTINA

► Química da prolactina

A prolactina é outro hormônio da adeno-hipófise (hipófise anterior) que tem importantes funções na reprodução e na gravidez.

Quadro 4-4 Eficácia relativa de métodos anticoncepcionais usados com frequência

Método	Insucessos por 100 mulheres/ano
Vasectomia	0,02
Ligadura tubária e procedimentos semelhantes	0,13
Anticoncepcional oral	
>50 µg de estrogênio e progestina	0,32
<50 µg de estrogênio e progestina	0,27
Progestina somente	1,2
DIU	
Cobre 7	1,5
Alça D	1,3
Diafragma	1,9
Preservativo	3,6
Relação sexual interrompida	6,7
Espermicida	11,9
Ritmo ("tabelinha")	15,5

DIU, dispositivo intrauterino.

Dados de Vessey, M, Lawless, M, Yeates, D. Efficacy of different contraceptive methods. *Lancet* 1982;1:841. Reproduzido com permissão.

A molécula da prolactina humana contém 199 resíduos de aminoácidos e três pontes dissulfeto (Fig. 4-24), tendo considerável semelhança estrutural com o hormônio de crescimento humano e a somatomamotrofina coriônica humana (hCS). A meia-vida da prolactina, como a do hormônio de crescimento, é de aproximadamente 20 minutos. Prolactinas estruturalmente similares são secretadas pelo endométrio e pela placenta.

► Receptores

O receptor da prolactina humana assemelha-se ao receptor do hormônio de crescimento, pertencendo à superfamília que inclui esse último receptor e receptores para várias citocinas e fatores de crescimento hematopoiético. O receptor da prolactina humana dimeriza-se e ativa a via JAK-STAT e outras cascatas enzimáticas intracelulares.

► Ações

A prolactina causa a secreção de leite pela mama, após iniciação do estrogênio e da progesterona. Seu efeito, na mama, causa aumento da produção de caseína e lactalbumina. No entanto, sua ação hormonal não é exercida no núcleo celular e é impedida por inibidores dos microtúbulos. A prolactina também inibe os efeitos das gonadotrofinas, possivelmente por uma ação no nível do ovário. Em consequência, é um "anticoncepcional natural" que aumenta os intervalos entre as gestações, impedindo a ovulação nas mulheres lactantes. Nos homens normais, a função da prolactina é indeterminada, mas em excesso esse hormônio causa

impotência. Uma ação da prolactina que era usada antigamente como base para um bioensaio para sua avaliação é a estimulação do crescimento e a "secreção" de bolsas ou sacos em papos de pombos e outras aves. Os pares de sacos nos papos são bolsas externas do esôfago, que formam, por descamação de suas camadas celulares internas, um material nutritivo ("leite") com o qual as aves alimentam seus filhotes. Todavia, a prolactina, o FSH e o LH são mensurados, atualmente, por radioimunoensaio.

► Regulação da secreção de prolactina

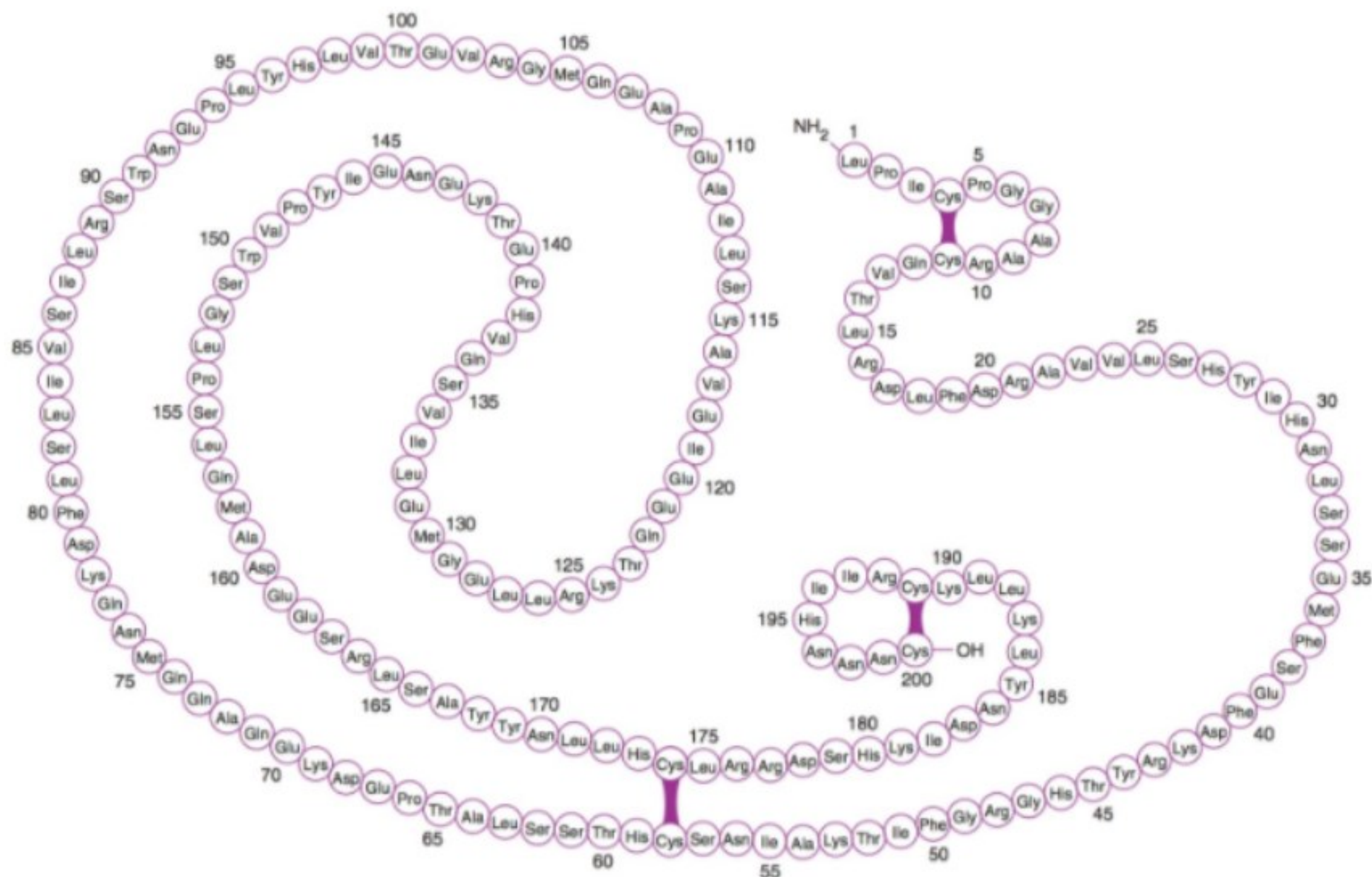
A concentração normal de prolactina no plasma é de aproximadamente 5 ng/mL nos homens, e 8 ng/mL nas mulheres. A secreção é inibida tonicamente pelo hipotálamo, e um segmento do infundíbulo da neuro-hipófise (haste hipófise) leva ao aumento da prolactina circulante. Desse modo, o efeito do hormônio hipotalâmico inibidor da prolactina (PIH), a dopamina, é maior do que o efeito do suposto hormônio liberador de prolactina. Em humanos, a secreção de prolactina é aumentada por estimulação do mamilo, exercícios e estresse cirúrgico ou psicológico (Quadro 4-5). O nível de prolactina no plasma eleva-se durante o sono, com essa elevação começando após seu início e persistindo ao longo de todo seu período. A secreção aumenta durante a gravidez, alcançando um pico na época do parto. Depois deste, em cerca de oito dias, a concentração plasmática retorna aos níveis anteriores à gravidez. A sucção produz um aumento imediato na secreção, mas a magnitude desse aumento diminui de forma gradual após a mulher estar amamentando por mais de três meses.

A L-dopa reduz a secreção de prolactina ao aumentar a formação de dopamina. A bromocriptina e outros agonistas da dopamina inibem a secreção, porque estimulam os receptores de dopamina. A clorpromazina e os fármacos relacionados que bloqueiam os receptores dopaminérgicos aumentam a secreção de prolactina. O hormônio liberador da tireoide (TRH) estimula a secreção de prolactina, além do TSH, e ainda há o acréscimo de polipeptídeos liberadores de prolactina no tecido hipotalâmico. Os estrogênios produzem um aumento de lento desenvolvimento na secreção de prolactina, em consequência à ação direta sobre os lactotrofos.

Não está estabelecido que a prolactina facilite a secreção de dopamina na eminência mediana do hipotálamo. Assim, a prolactina age no hipotálamo em um modo de retrocontrole negativo para inibir sua própria secreção.

► Hiperprolactinemia

Até 70% das pacientes com adenomas cromóforos da adeno-hipófise (hipófise anterior) têm níveis elevados de prolactina no plasma. Em algumas circunstâncias, essa elevação pode ser devida a lesão no infundíbulo (haste hipófise), mas na maioria dos casos, as células tumorais estão realmente secretando esse hormônio. A hiperprolactinemia pode causar galactorreia, porém, em muitos indivíduos, não há qualquer anormalidade demonstrável. Na verdade, a maior parte das mulheres com galactorreia tem níveis normais de prolactina; elevações definidas são encontradas em menos de um terço das pacientes com essa condição.



▲ **Figura 4-24** Estrutura da prolactina humana. (Reproduzida, com permissão, de Bondy, PK, Rosenberg, LE. *Metabolic Control and Disease*. 8. ed. New York, NY: Saunders; 1980.)

Outra observação interessante é a de que 15 a 20% das mulheres com amenorreia secundária apresentam níveis elevados de prolactina, mas quando a secreção desse hormônio é reduzida retornam os ciclos menstruais normais e a fertilidade. Aparentemente, a prolactina pode produzir amenorreia mediante bloqueio da ação gonadotrófica nos ovários, mas a comprovação dessa hipótese deve aguardar futuras pesquisas. O hipogonadismo produzido pelos prolactinomas está associado à osteoporose devido à deficiência de estrogênios.

Nos homens, a hiperprolactinemia está associada à impotência e ao hipogonadismo, que desaparecem quando a secreção de prolactina é reduzida.

MENOPAUSA

Com o avanço da idade, o ovário humano torna-se gradualmente irresponsivo às gonadotrofinas, e há um declínio de sua função, por isso os ciclos sexuais e a menstruação desaparecem (menopausa). Essa ausência de resposta é associada à redução do número de folículos primordiais, sendo provavelmente causada por esse declínio (Fig. 4-5). Os ovários não mais secretam a progesterona e o 17β -estradiol em quantidades apreciáveis. A estrona é formada pela aromatização da androstenediona no tecido adiposo e outros tecidos, mas suas quantidades geralmente são pequenas. Gradativamente, o útero e a vagina tornam-se

atróficos. À medida que o efeito de retrocontrole negativo dos estrogênios e da progesterona é reduzido, a secreção de FSH e LH é aumentada, e esses dois hormônios alcançam altos níveis no plasma. As fêmeas idosas de camundongos e ratos têm longos períodos de diestro e níveis aumentados de secreção gonadotrófica, mas, aparentemente, ainda não foi descrita uma “menopausa” bem-definida em animais experimentais.

Nas mulheres, as menstruações geralmente se tornam irregulares e cessam entre os 45 e os 55 anos de idade. A média da idade de início da menopausa aumentou desde a virada do século, e atualmente está em torno de 51 anos.

As sensações de calor expandindo-se do tronco para a face (“fogachos”, também chamados “ondas de calor”), os suores noturnos e as oscilações variadas do humor são comuns depois que a função ovariana cessou. Diz-se que os fogachos ocorrem em 75% das mulheres em menopausa, e podem durar até 40 anos. Isso pode ser evitado com a administração de estrogênios. Esses sintomas vasomotores nem sempre são específicos da menopausa; também ocorrem em mulheres que estão em pré-menopausa e em homens cujas gônadas são removidas cirurgicamente ou destruídas por doença. Desse modo, os sintomas vasomotores resultam da retirada aguda do estrogênio. Entretanto, foi demonstrado que tais sintomas coincidem com aumentos repentinos da secreção de LH. Esse hormônio é secretado em ondas episódicas com intervalos de 30 a 60 minutos ou mais (secreção circoral), e na ausência de hormônios

Quadro 4-5 Fatores que afetam a secreção de prolactina e do hormônio de crescimento em humanos.

Fator	Prolactina	Hormônio de crescimento
Sono	A+	A+
Lactação	A++	N
Estimulação mamária em mulheres não lactantes	A	N
Estresse	A+	A+
Hipoglicemia	A	A+
Exercício vigoroso	A	A
Intercurso sexual em mulheres	A	N
Gravidez	A++	N
Estrogênios	A	A
Hipotireoidismo	A	N
TRH	A+	N
Fenotiazinas, butirofenonas	A+	N
Opiáceos	A	A
Glicose	N	D
Somatostatina	N	D+
L-Dopa	D+	A+
Apomorfina	D+	A+
Bromocriptina e derivados da ergotamina relacionados	D+	A

A, aumento moderado; A+, aumento marcante; A++, aumento muito marcante; N, nenhuma mudança; D, diminuição moderada; D+, diminuição marcante.

Reproduzido, com permissão, de Barrett, KE. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.

gonadais essas ondas são grandes. Cada onda de calor começa com o início de uma onda. No entanto, o próprio LH não é responsável pelos sintomas, uma vez que esses podem continuar após a remoção da hipófise. Em seu lugar, parece que algum evento, no hipotálamo, inicia tanto a liberação de LH como o episódio de ruborização e calor. A menopausa e o manejo clínico de pacientes com sintomas desse período são abordados detalhadamente no Capítulo 59.

Bilezikjian LM, Blount AL, Leal AM, et al. Autocrine/paracrine regulation of pituitary function by activin, inhibin, and follistatin. *Mol Cell Endocrinol* 2004;225:29. PMID: 15451565.

Christian CA, Glidewell-Kenney C, Jameson JL, Moenter SM. Classical estrogen receptor α signaling mediates negative and positive feedback on gonadotropin-releasing hormone neuron firing. *Endocrinology* 2008;149:5328–5334. PMID: 18635656.

Duncan WC, van den Driesche S, Fraser HM. Inhibition of vascular endothelial growth factor in the primate ovary up-regulates hypoxia-inducible factor-1 α in the follicle and corpus luteum. *Endocrinology* 2008;149:3313. PMID: 18388198.

Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254–255:140. PMID: 16824679.

Fortune JE, Rivera GM, Yang MY. Follicular development: the role of the follicular microenvironment is the selection of the dominant follicle. *Anim Reprod Sci* 2004;82–84:109. PMID: 15271447.

Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.

Ibanez L, Valls C, Marcos MV, et al. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4331. PMID: 15356029.

Jabbour HN, Critchley HOD. Potential roles of decidual prolactin in early pregnancy. *Reproduction* 2001;121:197. PMID: 11226044.

Jung H, Neumaier Probst E, Hauffa BP, et al. Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4590. PMID: 14557427.

Kelley PA, Binart N, Lucas B, et al. Implications of multiple phenotypes observed in prolactin receptor knockout mice. *Front Neuroendocrinol* 2001;22:140. PMID: 11259135.

Knight PG, Glister C. TGF- β superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 2006;132:191. PMID: 16885529.

Knobil E, Neill JD (eds). *The Physiology of Reproduction*. 2nd ed, 2 vols. Philadelphia, PA: Raven Press; 1994.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, et al (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. New York, NY: Saunders; 2008.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. New York, NY: Saunders; 2003.

Mani S. progesterone receptor subtypes in the brain: the known and the unknown. *Endocrinology* 2008;149:2750. PMID: 18308838.

Mathews J, Gustattson J-A. Estrogen signaling: a subtle balance between ER and ER. *Mol Interv* 2003;3:281. PMID: 14993442.

Michala L, Creighton SM. Adolescent gynaecology. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2008;18:120–125.

Ness RB, Grisso JA, Vergona R, et al. Oral contraceptives, other methods of contraception and risk reduction for ovarian cancer. *Epidemiology* 2001;12:307. PMID: 11337604.

Palmer NR, Boepple PA. Variation in the onset of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2364. PMID: 11397824.

Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614. PMID: 14573733.

Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr Rev* 2004;25:205. PMID: 15082520.

Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004;351:987. PMID: 15342807.

A mama

Amer Karam, MD

5

ANATOMIA DA MAMA FEMININA

As mamas são glândulas reprodutoras secundárias de origem ectodérmica. Elas são frequentemente secundárias a glândulas sudoríparas modificadas. Cada mama fica na porção superior da parede torácica. Nas mulheres, as mamas são os órgãos de lactação, ao passo que, nos homens, as mamas normalmente são sem função e não são desenvolvidas.

HISTOLOGIA

A mama feminina adulta contém elementos glandulares e ductais, estroma consistindo em tecido fibroso que une os lobos individuais e tecido adiposo dentro e entre os lobos.

Cada mama consiste em 12 a 20 lobos cônicos. A base de cada lobo está próxima das costelas. O ápice, que contém o ducto excretor principal do lobo, é profundo à aréola e ao mamilo. Portanto, cada lobo consiste em um grupo de lóbulos. Os lóbulos possuem vários ductos lactíferos, que se unem para formar um ducto principal que drena os lobos à medida que eles percorrem o complexo mamilo-areolar. Cada um dos ductos principais dilata-se para formar uma ampola à medida que eles percorrem a aréola e então se estreitam na sua abertura individual no mamilo. Os lóbulos são mantidos no local por uma tela de tecido areolar frouxo, adiposo. O tecido adiposo aumenta na direção da periferia do lóbulo e confere à mama seu formato volumoso e hemisférico.

Cerca de 80 a 85% da mama normal é tecido adiposo. Os tecidos da mama são unidos à pele adjacente e ao tecido subcutâneo por filamentos fibrosos.

Na mama da não grávida e que não está amamentando, os alvéolos são pequenos e firmemente comprimidos. Durante a gravidez, a hipertrofia dos alvéolos e suas células de revestimento proliferam em número. Durante a lactação, as células alveolares secretam proteínas e lipídeos, que compreendem o leite materno.

A superfície profunda da mama situa-se na fáscia que cobre os músculos do tórax. O estroma fascial, derivado da fáscia superficial da parede torácica, é condensado nas faixas múltiplas

que correm da mama para os tecidos subcutâneos e o cório da pele que se sobrepõe à mama. Essas faixas fasciais — ligamentos de Cooper — sustentam a mama na posição vertical na parede torácica. Essas faixas podem ser torcidas por um tumor, resultando em formação de covas patológicas na pele.

MUDANÇAS HISTOLÓGICAS NA MAMA FEMININA DURANTE A VIDA

Em resposta à estimulação multiglandular durante a puberdade, a mama feminina começa a aumentar e eventualmente assume seu formato cônico ou esférico. O crescimento é o resultado de um aumento no tecido acinar, no tamanho ductal e na ramificação e depósitos de tecido adiposo, o principal fator no aumento da mama. Também durante a puberdade, o mamilo e a aréola aumentam. Fibras de músculo liso circundam a base do mamilo e este se torna sensível ao toque.

Uma vez que a menstruação é estabelecida, a mama passa por uma fase pré-menstrual periódica durante a qual as células acinares aumentam em número e em tamanho, os lúmens ductais aumentam, e o tamanho da mama e o turgor aumentam levemente. Muitas mulheres possuem sensibilidade na mama durante essa fase do ciclo menstrual. O sangramento menstrual é seguido por uma fase pós-menstrual, caracterizada por uma diminuição no tamanho e no turgor, redução no número e no tamanho dos ácinos mamários e uma diminuição no diâmetro dos ductos lactíferos. Influências hormonais cíclicas para a mama são muito variáveis.

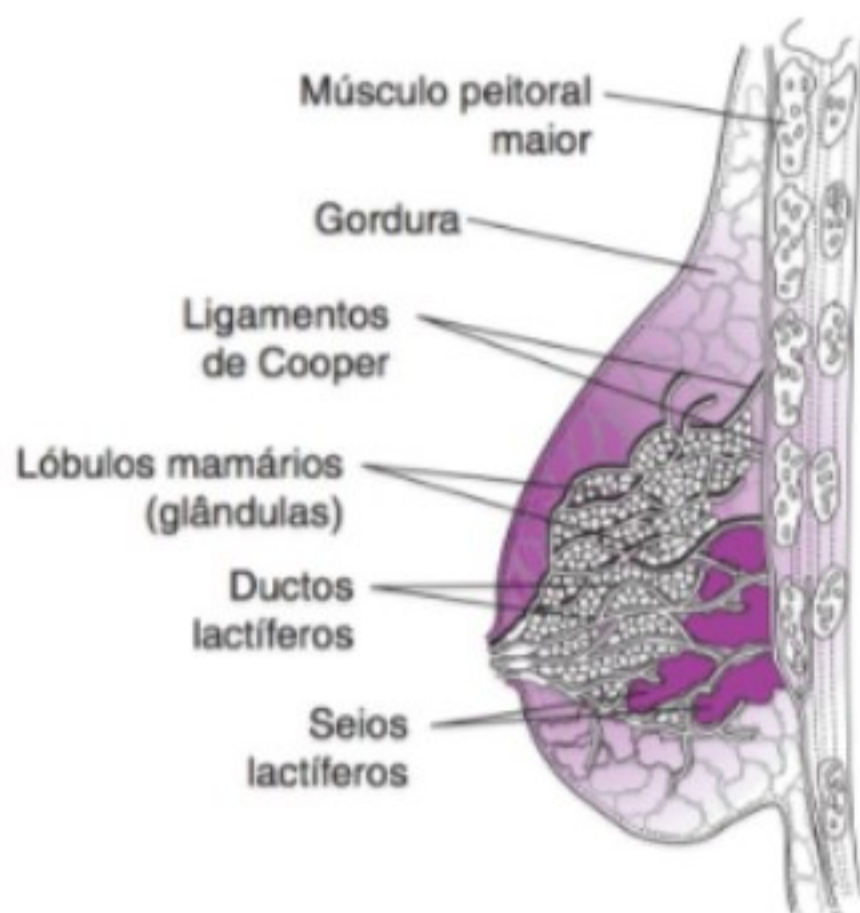
Em resposta à progesterona durante a gravidez, o tamanho da mama e a turgidez aumentam consideravelmente. Essas mudanças são acompanhadas por pigmentação escura do complexo mamilo-areolar, aumento do mamilo, dilatação areolar e um aumento no número e no tamanho das glândulas lubrificantes na aréola. O sistema ductal da mama ramifica-se acentuadamente e os ductos individuais dilatam-se. Os ácinos aumentam em número e tamanho. Na gravidez tardia, os tecidos adiposos das mamas são quase completamente substituídos por parênquima mamário celular. Após o parto com rápida queda dos níveis de progesterona e de estrogênio, as mamas, agora completamente

maduras, começam a secretar leite. Com a interrupção da amamentação ou administração de estrogênios, que inibem a lactação, a mama retorna rapidamente ao seu estado pré-gravidez, com diminuição acentuada de elementos celulares e um aumento nos depósitos adiposos.

Após a menopausa, que ocorre durante a quinta década de vida, a mama passa por um processo gradual de atrofia e involução. Há uma diminuição no número e no tamanho dos elementos acinares e ductais, para que o tecido mamário regresse a um estado quase infantil. O tecido adiposo pode atrofiar ou não, com desaparecimento dos elementos parenquimais.

ANATOMIA AMPLA (FIG. 5-1)

O montículo mamário feminino adulto caracteristicamente forma um contorno quase hemisférico em cada lado da parede torácica, geralmente estendendo-se desde logo abaixo do nível da segunda costela inferiormente até a sexta ou a sétima costela. O montículo mamário é geralmente situado entre a borda lateral do esterno e a prega axilar anterior. O tecido da mama estende-se sobre uma área anatômica maior do que o montículo mamário mais visível. A porção superior do tecido mamário surge gradualmente da parede torácica inferior à clavícula, enquanto as bordas lateral e inferior são mais bem definidas. A porção maior do tecido mamário está localizada superficialmente ao músculo peitoral maior e projeta-se lateral e ventralmente para a cauda de Spence. Porções menores de tecido mamário estendem-se lateral e inferiormente para situarem-se superficialmente aos músculos serrátil anterior e oblíquo externo e o mais caudal possível do reto do abdome. A cauda de Spence é uma porção triangular em forma de língua do tecido mamário que se estende superior e lateralmente para a axila, perfurando a fáscia axilar profunda, e entra na axila, onde termina em proximidade aos linfonodos e vasos axilares bem como aos vasos sanguíneos e nervos axilares.



▲ **Figura 5-1** Seção sagital da glândula mamária.

► O mamilo e a aréola

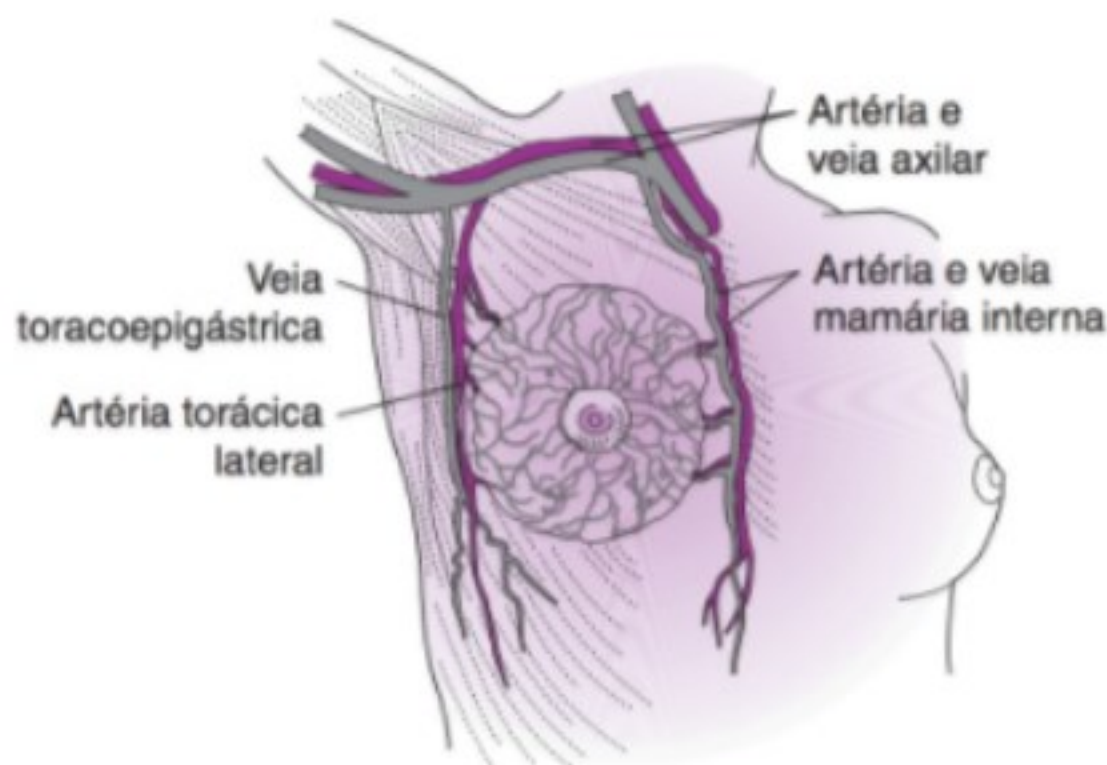
A aréola é uma zona pigmentada circular de 2 a 6 cm de diâmetro na ponta da mama. Sua cor varia de rosa pálido a marrom escuro, dependendo da idade, da paridade e da pigmentação da pele. A pele da aréola contém múltiplos nódulos pequenos e elevados, abaixo dos quais estão localizadas as glândulas sebáceas de Montgomery. As glândulas são responsáveis pela lubrificação do mamilo e ajudam a prevenir rachaduras e fissuras no complexo mamilo-areolar que ocorrem durante a amamentação. Durante o terceiro trimestre da gravidez, as glândulas sebáceas de Montgomery hipertrofiaram acentuadamente.

Uma faixa de músculo liso circular circunda a base do mamilo. As fibras de músculo liso longitudinais ramificam-se para fora desse anel de músculo liso circular para envolver os ductos lactíferos à medida que eles convergem para o mamilo. As várias pequenas aberturas pontilhadas no aspecto superior do mamilo representam os terminais dos ductos lactíferos maiores. Conforme abordado anteriormente, as ampolas dos ductos lactíferos são profundas ao mamilo e à aréola.

► Vasos sanguíneos, linfáticos e nervos

A. Artérias (Fig. 5-2)

A mama tem um suporte sanguíneo rico com múltiplas artérias e veias. Ramificações perfurantes da artéria torácica interna/mamária que penetram do segundo ao quinto interespaço intercostal fornecem sangue para a metade medial da mama. Essas artérias perfuram os músculos intercostais e a membrana intercostal anterior para suprir a mama e os músculos peitorais maior e menor. Durante a gravidez e, não raramente, na doença avançada da mama, os perfuradores intercostais podem aumentar por ingurgitamento. Pequenas ramificações das artérias intercostais anteriores também suprem o aspecto medial da mama. Lateralmente, o ramo peitoral do ramo toracoacromial da artéria axilar



▲ **Figura 5-2** Artérias e veias da mama.

e o ramo mamário externo da artéria torácica lateral, que também é um ramo do segundo segmento da artéria axilar, suprem a mama. A artéria mamária externa passa ao longo da borda livre lateral do músculo peitoral maior até alcançar a metade lateral da mama. A artéria geralmente está localizada medial ao nervo torácico longo.

As artérias medial e lateral, quando alcançam a mama, tendem a arborizar principalmente na área supra-areolar; consequentemente, o suprimento arterial para a metade superior da mama é quase duas vezes o da metade inferior.

B. Veias

O retorno venoso da mama segue rigorosamente as rotas do sistema arterial. O sangue retorna para a veia cava superior por meio das veias axilares e torácicas internas. Ele também retorna via plexos venosos vertebrais, que são alimentados pelas veias intercostal e ázigo. Através das veias ázigo, também há algum fluxo menor para o sistema portal. Um plexo anastomótico rico de veias mamárias superficiais está localizado na região subareolar. Nos indivíduos claros, de pele fina, estas veias são normalmente visíveis e são quase sempre visíveis durante a gravidez. Sua presença favorece a vascularidade acentuada de incisões sub e para-areolares. O fluxo de retorno venoso é maior nos quadrantes superiores do que nos quadrantes inferiores da mama.



▲ **Figura 5-3** Linfáticos da mama e da axila.

C. Linfáticos (Fig. 5-3)

Um conhecimento minucioso da drenagem linfática da mama é de crucial importância para o médico. Isso é verdadeiro porque a drenagem linfática tem implicações importantes em várias etiologias de doenças, incluindo no câncer de mama. Para uma grande parte, técnicas de manejo cirúrgico modernas, menos invasivas, como a biópsia de linfonodo sentinela, são baseadas em uma compreensão sólida do padrão de drenagem linfática na mama.

A drenagem linfática na mama pode ser dividida em duas categorias principais: drenagem superficial (incluindo cutânea) e drenagem parenquimatosa profunda.

1. Drenagem superficial — Existe um grande plexo linfático nos tecidos subcutâneos da mama profundamente ao complexo mamilo-areolar. Esse plexo drena as regiões da aréola e do mamilo, incluindo os tecidos cutâneos e subcutâneos adjacentes ao complexo mamilo-areolar. Além disso, o plexo superficial drena a região parenquimatosa central profunda da mama.

2. Drenagem parenquimatosa profunda — Os vasos linfáticos parenquimatosos profundos drenam o restante da mama bem como alguma porção da pele e tecidos subcutâneos do complexo mamilo-areolar não supridos pelo plexo superficial. Vasos linfáticos periductais e periacinais pequenos coletam linfa parenquimal e administram-na para os linfáticos interlobares maiores. A linfa das regiões cutâneas e mamilo-areolar podem drenar diretamente para o plexo subareolar ou profundamente para o sistema linfático parenquimatoso. Uma vez na drenagem parenquimatosa profunda, a linfa é administrada para o plexo subareolar para transporte eferente.

A maioria da drenagem linfática dos linfáticos retroareolar e interlobar profundo da mama corre para os linfonodos axilares ipsilaterais. A rota de drenagem para o nodo axilar mais alto ou nodos não é reproduzível de paciente para paciente. Em geral, contudo, a drenagem da mama é para os nodos axilares anteriores ou subpeitorais, que são localizados profundamente à borda lateral do músculo peitoral maior, próximo à artéria torácica lateral. A partir desses nodos, a linfa viaja para os nodos próximos à porção lateral da veia axilar. A linfa então passa superiormente, via cadeia axilar de vasos e nodos linfáticos. Eventualmente, a drenagem alcança os nodos mais altos da axila. Embora esse seja o padrão mais regular de drenagem linfática da mama lateral e superior, outros trajetos são comuns, particularmente quando os canais laterais e superiormente direcionados são obstruídos, por exemplo, por massas tumorais.

Os cirurgiões em geral classificam os linfonodos axilares em níveis de acordo com sua relação com o músculo peitoral menor. Assim, os linfonodos localizados lateralmente ou abaixo do músculo peitoral menor são classificados como linfonodos de nível I. Os linfonodos localizados profundamente ao músculo peitoral menor constituem linfonodos de nível II. Por fim, os linfonodos localizados medial ou superiormente à margem superior do músculo peitoral menor constituem linfonodos de nível III.

D. Nervos encontrados durante a dissecação axilar

Os ramos cutâneos laterais e anteriores de T4 a T6 suprem os tecidos cutâneos que cobrem as mamas. Dois nervos maiores e dois grupos menores de nervos estão próximos à área da mama e, portanto, são importantes na cirurgia da mama:

1. O **nervo toracodorsal**, um ramo do cordão posterior do plexo braquial (C5 a 7), corre inferiormente junto com a artéria subescapular que fica próximo à parede axilar posterior e à superfície ventral do músculo subescapular. O nervo inerva a metade superior do músculo grande dorsal e geralmente é circundado por um plexo venoso grande que drena para as veias subescapulares.
2. O **nervo torácico longo** (nervo de Bell) surge das divisões primárias anteriores de C5 a 7 no nível da metade inferior do músculo escaleno anterior. No pescoço, o nervo desce dorsal aos troncos do plexo braquial no segmento inferior do músculo escaleno médio. Descida adicional coloca-o dorsal à clavícula e aos vasos axilares. Na parede torácica lateral, ele desce na superfície externa do músculo serrátil anterior ao longo da linha axilar anterior. O nervo torácico longo supre filamentos para cada uma das digitações do músculo serrátil anterior. A lesão nesse nervo resulta em escápula "alada".
3. Os **nervos braquiais intercostais** são três nervos cutâneos relativamente menores que suprem a pele da superfície medial da parte superior do braço. Eles atravessam a parede torácica lateral até a superfície interna superior do braço, passando pela base da axila.
4. Os **nervos peitorais medial e lateral** suprem os dois músculos peitorais e passam da axila para a parede torácica lateral. O nervo peitoral lateral, que surge do cordão lateral do plexo, pinça a membrana da fâscia clavipeitoral junto com a artéria toracoacromial e supre o músculo peitoral maior. O nervo peitoral medial, que surge do cordão medial do plexo braquial, mas termina sendo lateral ao nervo peitoral lateral, pinça a fâscia clavipeitoral e supre o músculo peitoral menor.

DOENÇAS DA MAMA

ALTERAÇÕES FIBROCÍSTICAS DA MAMA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Massas móveis dolorosas, muitas vezes múltiplas, geralmente bilaterais na mama.
- Flutuação rápida no tamanho das massas é comum.
- Frequentemente, ocorre dor ou aumento de tamanho durante a fase pré-menstrual do ciclo.
- A idade mais comum é 30 a 50 anos; a ocorrência é rara em mulheres na pós-menopausa.

► Patogênese

As alterações fibrocísticas, antigamente conhecidas como doença fibrocística, mastite cística crônica ou displasia mamária, são as causas mais comuns de dor cíclica na mama ou mastalgia em mulheres em idade fértil. O termo é impreciso e abrange um amplo espectro de condições patológicas. As lesões estão sempre associadas a alterações benignas no epitélio da mama e algumas delas são encontradas com tanta frequência nas mamas normais que provavelmente são variantes da histologia da mama normal, mas são, indevidamente, chamadas de "doença". A partir de um ponto de vista clínico, essa entidade é melhor descrita como mama nodular, sensível.

► Achados clínicos

As alterações fibrocísticas são comuns e afetam mais de 50% das mulheres em idade fértil. Essas alterações são consideradas o resultado de um desequilíbrio hormonal que pode produzir nódulos mamários assintomáticos que são descobertos pela palpação. Dor mamária cíclica ou sensibilidade é muitas vezes o sintoma presente e chama atenção para a massa. A dor é causada pela proliferação de tecido mamário glandular normal com estrogênio estimulando os elementos ductais e a progesterona estimulando o estroma. Pode haver secreção não sanguinolenta, verde ou marrom do mamilo. Em muitos casos, ocorre desconforto ou é aumentado durante a fase pré-menstrual do ciclo. Flutuação no tamanho e aparecimento ou desaparecimento rápido de uma massa mamária são comuns nas alterações císticas. Em muitas mulheres, a cafeína parece potencializar esses sintomas. Contudo, o papel da cafeína como uma causa direta desses sintomas nunca foi comprovado. Dor, flutuação no tamanho e multiplicidade de lesões são as características mais úteis na diferenciação do carcinoma. Contudo, se uma massa dominante estiver presente, ela deve ser avaliada por biópsia. Os patologistas referem-se a uma variedade de achados histológicos associados com alterações fibrocísticas incluindo fibrose, hiperplasia ductal e adenose.

► Diagnóstico diferencial

Dor, flutuação no tamanho e multiplicidade de lesões ajudam a diferenciar essas lesões de carcinoma e a entidade benigna de fibroadenoma. O diagnóstico final muitas vezes baseia-se na biópsia e na determinação patológica. A ultrassonografia pode ser útil no diagnóstico; a mamografia em geral não é indicada para mulheres com menos de 30 anos de idade, visto que o tecido mamário nessas mulheres jovens pode ser muito radiodenso para permitir uma avaliação significativa. Aspiração e/ou ultrassonografia podem ser úteis para diferenciar uma massa cística de uma sólida.

► Tratamento

Quando um diagnóstico benigno ou achados normais forem estabelecidos por biópsia ou em achados clínicos ou de imagem, a tranquilização simples fornecerá alívio adequado a muitas pacientes.

Para aquelas pacientes que ainda buscam tratamento, o alívio sintomático, evitando trauma e usando um sutiã com suporte

adequado, pode ser muito útil. O papel do consumo de cafeína no desenvolvimento e no tratamento de alteração fibrocística nunca foi comprovado; contudo, muitas pacientes relatam alívio de sintomas após abstinência de café, chá e chocolate. Similarmente, estudos observacionais sugeriram que dietas de baixas calorias podem fornecer algum alívio. Os dados quanto à utilidade da suplementação de vitamina E e óleo de prímula da noite são controversos. Analgésicos leves como acetaminofeno e fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser usados para aliviar a dor mamária. Para mulheres mais sintomáticas, danazol e tamoxifeno foram considerados eficazes, embora seus efeitos colaterais significativos tenham limitado sua aceitabilidade e utilidade.

► Prognóstico

Exacerbações de dor, sensibilidade e formação de cistos podem ocorrer em qualquer momento até a menopausa, quando os sintomas diminuem. As pacientes devem ser tranquilizadas de que lesões não proliferativas simples como alterações fibrocísticas não estão associadas com um risco aumentado de câncer de mama. Por outro lado, a presença de múltiplas lesões não proliferativas ou de lesões proliferativas (hiperplasia florida, adenose esclerosante e papilomas intraductais), particularmente aquelas com atipia (hiperplasia ductal ou lobular atípica), está associada com um risco aumentado de câncer de mama subsequente.

FIBROADENOMA DA MAMA

► Patogênese

Esta neoplasia benigna e comum ocorre com mais frequência em mulheres jovens, geralmente dentro de 20 anos após a puberdade. Ele é um pouco mais frequente e tende a ocorrer em uma idade mais precoce em mulheres negras do que em mulheres brancas. A etiologia dos fibroadenomas não é conhecida, mas uma relação hormonal é provável visto que eles podem aumentar de tamanho durante a gravidez ou com terapia com estrogênio e em geral regressam após a menopausa. Tumores múltiplos em uma ou em ambas as mamas são encontrados em 10 a 15% das pacientes.

► Achados clínicos

O fibroadenoma típico é uma massa redonda, firme, discreta, relativamente móvel, insensível, de 1 a 5 cm de diâmetro. O tumor em geral é descoberto acidentalmente. O diagnóstico clínico em pacientes jovens em geral não é difícil. Os fibroadenomas apresentam-se como massas sólidas bem-definidas com características de imagem benignas na ultrassonografia e podem ser tratados com biópsia com agulha grossa ou acompanhamento de curto prazo (3 a 6 meses) com ultrassonografia e exame de mama repetidos.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico definitivo só pode ser confirmado com uma biópsia percutânea ou excisão se a paciente for sintomática ou desejar

que a massa seja removida. A crioablação é uma alternativa à excisão cirúrgica dos fibroadenomas, mas apenas deve ser considerada após a realização de um diagnóstico por biópsia percutânea de fibroadenoma.

O crescimento rápido às vezes levanta a suspeita de um tumor filóide e pode indicar uma excisão para confirmar o diagnóstico e descartar uma malignidade.

Os fibroadenomas simples não aumentam o risco subsequente de câncer de mama, embora a presença de alterações proliferativas adjacentes ou um fibroadenoma complexo esteja associado com um risco levemente aumentado.

Os tumores filóides de mama (previamente chamados de cistossarcoma filóide) são tumores fibroepiteliais que tendem a crescer rapidamente e às vezes podem ser confundidos com fibroadenomas benignos. Esse tumor pode atingir um tamanho grande e se inadequadamente removido irá recidivar localmente. A lesão raramente é maligna.

► Tratamento

O tratamento é por excisão local da massa com uma margem de tecido mamário normal adjacente. O tratamento de tumores filóides malignos é mais controverso, mas em geral envolve excisão local ampla com margens apropriadas. O papel da radioterapia e da quimioterapia é controverso. A conservação da mama mesmo para tumores grandes pode não comprometer a sobrevida específica do câncer.

SECREÇÃO DO MAMILO

► Patogênese

A secreção do mamilo geralmente é caracterizada como lactação normal, galactorreia ou secreção fisiológica benigna do mamilo e secreção patológica do mamilo.

As causas mais comuns de secreção patológica do mamilo são papilomas intraductais e, menos frequentemente, carcinoma e alteração fibrocística com ectasia dos ductos. A secreção é geralmente unilateral, emanando de um único ducto, e pode ser serosa, sanguinolenta ou serossanguínea.

► Achados clínicos

As características importantes da secreção e alguns outros fatores a serem avaliados pelo histórico e pelo exame físico são os seguintes:

1. Natureza da secreção (serosa, sanguinolenta ou outra)
2. Associação com ou sem uma massa
3. Unilateral ou bilateral
4. Secreção de ducto único ou de múltiplos ductos
5. Secreção espontânea, persistente ou intermitente, ou deve ser expressa
6. Secreção produzida por pressão em um único local ou por pressão geral na mama
7. Relação à menstruação

8. Na pré-menopausa ou na pós-menopausa
9. História de uso de contraceptivo oral ou reposição de estrogênio para sintomas da pós-menopausa

► Diagnóstico diferencial

A galactorreia ou secreção fisiológica do mamilo é muitas vezes o resultado de hiperprolactinemia secundária a medicações como fenotiazinas, tumores endócrinos como adenomas lactótrofos ou anormalidades endócrinas tais como hipotireoidismo e doença hipofise ou hipotalâmica (Quadro 5-1). A galactorreia em geral se manifesta como secreção leitosa mult ductal bilateral do mamilo na mama não lactante. Se o exame físico for normal, a imagem for negativa e a secreção for mult ductal e não sanguinolenta, um teste de gravidez, níveis de prolactina, testes de função renal e tireoidiana e acompanhamento endocrinológico apropriado podem ser necessários com tratamento apropriado da causa subjacente.

A secreção patológica do mamilo geralmente é unilateral, serosa ou serossanguínea espontânea a partir de um único ducto e em geral é causada por um papiloma intraductal ou, mais raramente, por uma malignidade intraductal. Em qualquer caso, uma massa palpável pode não estar presente. O ducto envolvido pode ser identificado por pressão em locais diferentes ao redor do mamilo na margem da aréola. A secreção sanguinolenta é mais sugestiva de câncer, mas geralmente é causada por um papiloma benigno no ducto. O exame citológico raramente é útil, porque os achados negativos não descartam câncer, que é mais provável em mulheres com mais de 50 anos de idade. As modalidades de imagem como mamografia e/ou ultrassonografia podem revelar anormalidades subjacentes no ducto. A ductografia pode ser usada para delinear um defeito de enchimento intraductal, que pode estar causando secreção do mamilo.

Quadro 5-1 Causas de galactorreia

Idiopática

Induzida por fármacos

Fenotiazinas, butirofenonas, reserpina, metildopa, imipramina, anfetamina, metoclopramida, sulpirida, pimizida, agentes contraceptivos orais

Lesões do sistema nervoso central (SNC)

Adenoma hipofisário, sela vazia, tumor hipotalâmico, trauma na cabeça

Condições médicas

Insuficiência renal crônica, sarcoidose, doença de Schüller-Christian, doença de Cushing, cirrose hepática, hipotireoidismo

Lesões na parede torácica

Toracotomia, herpes-zóster

Reproduzida, com permissão, de Hindle WH. *Breast Disease for Gynecologists*. New York, NY: Appleton & Lange; 1990.

► Tratamento

Em qualquer caso, a excisão cirúrgica do ducto envolvido deve ser realizada uma vez que o exame descartou achados adicionais na mama que precisam ser tratados.

Secreção purulenta pode originar-se em um abscesso subareolar e pode requerer excisão do abscesso e do seio lactífero relacionado.

NECROSE GORDUROSA

A necrose gordurosa é uma condição benigna da mama, porém é de importância clínica porque ela produz uma massa, muitas vezes acompanhada por retração de pele ou do mamilo, que é clinicamente indistinguível do carcinoma. Trauma e cirurgia são a etiologia presumida, embora apenas cerca de metade das pacientes lembre uma história de lesão à mama. Ocasionalmente observa-se equimose junto com a massa. Pode ou não haver sensibilidade. Se não tratada, a massa associada com necrose gordurosa desaparece gradualmente. Se a massa não desaparecer após várias semanas, uma biópsia deve ser considerada. Uma vez que o diagnóstico é estabelecido, a excisão cirúrgica em geral não é necessária.

ABSCESSO DA MAMA

Durante a lactação e amamentação, uma área de vermelhidão, sensibilidade e endurecimento pode se desenvolver na mama. Nos seus estágios iniciais, a infecção pode muitas vezes ser resolvida enquanto continua-se a amamentação com a mama afetada e administrando-se um antibiótico. Se a lesão progredir para formar uma massa palpável com sinais locais e sistêmicos de infecção, um abscesso se desenvolveu e precisa ser drenado. Mesmo nesse cenário, amamentação ou bombeamento pode ajudar a controlar a dor e o desconforto associados com a infecção bem como diminuir a duração da infecção.

Com menor frequência, um abscesso subareolar pode se desenvolver em mulheres jovens ou de meia-idade que não estão amamentando. Essas infecções tendem a recorrer após incisão simples e drenagem a menos que a área seja explorada em um intervalo tranquilo com excisão do ducto lactífero envolvido ou dos ductos na base do mamilo. Exceto para o tipo subareolar de abscesso, a infecção na mama é muito rara a menos que a paciente esteja amamentando. Se uma paciente com suspeita de infecção na mama não responder ao tratamento, deve-se suspeitar de câncer de mama inflamatório especialmente quando associado a linfadenopatia axilar.

MALFORMAÇÃO DA MAMA

Muitas mulheres consultam seus médicos por anormalidades no tamanho ou na simetria de suas mamas. A diferença de tamanho entre as duas mamas é comum. Se extremas, contudo, essas diferenças podem ser corrigidas por cirurgia cosmética, embora o tecido mamário nessas mulheres seja normal.

Da mesma forma, a mulher pode se queixar de mamas excessivamente grandes (macromastia). Estudos não mostram quaisquer anormalidades endocrinológicas ou patológicas, e essas pacientes também podem ser consideradas candidatas à cirurgia cosmética como mamoplastia de redução da mama.

Malformações menos comuns da mama incluem amastia, ausência completa de uma ou das duas mamas, ou a presença de mamilos acessórios (politelia) e tecido mamário acessório (polimastia) ao longo da linha láctea embriológica, que ocorre em 1 a 2% das mulheres brancas.

MASTITE PUERPERAL

Ver Capítulo 10.

CARCINOMA DA MAMA FEMININA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ **Achados precoces:** Massa única, insensível, firme a rígida, com margens mal definidas; anormalidades mamográficas e ausência de massa palpável.
- ▶ **Achados tardios:** Retração da pele ou do mamilo; linfadenopatia axilar; aumento da mama, vermelhidão, edema, endurecimento escurecido, casca de laranja, dor, fixação de massa à pele ou à parede torácica.
- ▶ **Achados tardios:** Ulceração, linfadenopatia supraclavicular; edema de braço; metástases nos ossos, pulmão, fígado, cérebro ou outras metástases distantes.

Considerações gerais

O câncer da mama é o câncer mais comum nas mulheres, excluindo câncer de pele não melanoma. Depois do câncer de pulmão, é a segunda causa mais comum de morte por câncer em mulheres. A American Cancer Society estima que mais de 210.000 novos casos de câncer de mama sejam diagnosticados em 2010, resultando em mais de 40.000 mortes. Esses números incluem câncer de mama masculino, que é responsável por menos de 1% da incidência de câncer de mama anual. A incidência anual de câncer de mama diminuiu regularmente de 1999 até 2006. Da mesma forma, a mortalidade do câncer de mama tem diminuído desde 1975, que é atribuído a um melhor rastreamento e avanços nas modalidades de tratamento. Em média, a taxa de morte por câncer de mama diminuiu em 2,3% por ano de 1990 até 2001. A probabilidade de desenvolver a doença aumenta durante a vida. A idade média e mediana de mulheres com câncer de mama é 60 a 61 anos. O câncer de mama é a principal causa de morte para mulheres entre os 40 e 59 anos de idade.

Na taxa de incidência atual, o risco de uma mulher desenvolver câncer de mama invasivo durante a vida desde o nascimento até a morte é 1 em 8. Esse número é do Surveillance,

Epidemiology and End Results Program (SEER) do National Cancer Institute (NCI) e é muitas vezes citado apesar de precisar de esclarecimento. Os dados incluem todos os grupos de idade em intervalos de cinco anos com um intervalo de final aberto em 85 anos e acima. Quando calcular o risco, cada intervalo de idade é ponderado para considerar o risco crescente de câncer de mama com o avanço da idade. O risco de uma mulher ser diagnosticada com câncer de mama invasivo por idade como a seguir:

- Aos 30 anos: 1 em 2.000
- Aos 40 anos: 1 em 233
- Aos 50 anos: 1 em 53
- Aos 60 anos: 1 em 22
- Aos 70 anos: 1 em 13
- Aos 80 anos: 1 em 9
- Durante a vida: 1 em 8

Nos Estados Unidos, o câncer de mama é o câncer mais comum entre mulheres de todos os grupos étnicos, embora a incidência da doença seja maior entre mulheres brancas. Em geral, as taxas relatadas de países em desenvolvimento são mais baixas que as relatadas de países desenvolvidos, com a notável exceção do Japão. Alguma variabilidade pode ser o resultado de subnotificação, no entanto estilo de vida, fatores sociodemográficos e ambientais como dieta, exercício, paridade, amamentação e peso corporal são implicados como possíveis causas para essa diferença observada.

As mulheres com uma história familiar de câncer de mama têm mais probabilidade de desenvolver a doença que os controles. O risco de ser diagnosticada com câncer de mama para uma paciente com uma parente de primeiro grau afetada (mãe ou irmã) é duas vezes maior. Com duas parentes de primeiro grau afetadas, o risco é quase três vezes maior. O risco é ainda mais alto se essas parentes foram diagnosticadas em uma idade jovem. Uma história familiar de câncer de mama é, contudo, registrada em apenas 15 a 20% das pacientes com câncer de mama. As mutações genéticas específicas hereditárias que predis põem pacientes ao câncer de mama tais como mutações dos genes BRCA 1 e BRCA 2 são raras, sendo responsáveis por aproximadamente 5% de todos os cânceres de mama. As mutações BRCA colocam as mulheres afetadas em um risco significativamente aumentado durante a vida, até 70%, de serem diagnosticadas com câncer de mama.

As mulheres nulíparas e mulheres cuja primeira gravidez a termo foi após os 30 anos possuem uma incidência levemente mais alta de câncer de mama que as mulheres multíparas. Menarca tardia e menopausa artificial estão associadas a uma incidência menor de câncer de mama, ao passo que a menarca precoce (antes dos 12 anos de idade) e a menopausa natural tardia (após os 50 anos de idade) estão associadas a um leve aumento no risco de desenvolver câncer de mama. A magnitude da evidência atualmente disponível sustenta uma relação causal entre o uso de terapia hormonal de combinação pós-menopausa e câncer de mama, predominantemente o câncer de mama positivo para receptor de hormônio. Por outro lado, uma associação clara não foi consistentemente estabelecida entre uso de contraceptivos orais e o risco de câncer de mama.

Alterações fibrocísticas da mama e outras lesões não proliferativas da mama não são associadas com risco aumentado de câncer de mama. Contudo, a presença de múltiplas lesões não proliferativas e a presença de alterações proliferativas, especialmente aquelas associadas com atipia citológica, são associadas com uma incidência aumentada de câncer. Similarmente, uma história pessoal de câncer de mama é o fator de risco maior para eventos de câncer de mama subsequentes. Além disso, uma mulher que teve câncer em uma mama tem risco aumentado não só de recidiva, mas também de um segundo primário na mama ipsilateral, bem como na mama contralateral. As mulheres com câncer do corpo uterino possuem um risco de câncer de mama significativamente maior que a população geral, e as mulheres com câncer de mama possuem um risco comparativamente aumentado de câncer endometrial.

As mulheres que têm risco maior que o normal de desenvolver câncer de mama devem ser identificadas por seus médicos e acompanhadas cuidadosamente. Programas de rastreamento envolvem exames físicos periódicos e mamografia de rastreamento; a imagem por ressonância magnética de rastreamento das mamas para aquelas pacientes assintomáticas em maior risco pode aumentar a taxa de detecção de câncer de mama e pode melhorar a taxa de sobrevivência, embora isso ainda não tenha sido demonstrado. Infelizmente, mais de 50% das mulheres que desenvolvem câncer de mama não possuem fatores de risco identificáveis importantes.

► Estadiamento

O exame físico da mama e estudos pré-operatórios adicionais são usados para determinar o estágio clínico de um câncer de mama. O estadiamento clínico é baseado no sistema TNM (tumor, nódulo, metástase) da *International Union Against Cancer*. Essa classificação considera o tamanho do tumor, a avaliação clínica dos nódulos axilares e a presença ou ausência de metástases distantes. A avaliação do estágio clínico é importante no plano de tratamento. O estadiamento histológico (ou patológico) é determinado após cirurgia e junto com o estadiamento clínico ajuda a determinar o prognóstico.

► Achados clínicos

A maioria das pacientes com câncer de mama é diagnosticada como resultado de uma mamografia anormal e com menos frequência devido a uma massa palpável. A avaliação inicial deve incluir avaliação da lesão local, incluindo uma mamografia bilateral, se não foi realizada previamente, e ultrassonografia da mama conforme indicado. O exame inicial deve incluir testes laboratoriais como hemograma total, testes de função hepática e fosfatase alcalina. A busca por propagação distante só deve ser reservada para cânceres de mama localmente avançados ou se sinais/sintomas de propagação distante estiverem presentes.

A. Sintomas

Quando a história é obtida, observação especial deve ser feita sobre o início e a duração da menarca, gestações, paridade, menopausa artificial ou natural, data da última menstruação,

lesões prévias na mama e/ou biópsias, suplementação hormonal, exposição à radioterapia e uma história familiar de câncer de mama. Dor nas costas ou em outro osso pode ser resultado de metástases ósseas. Queixas sistêmicas ou perda de peso devem levantar suspeita de metástases, que podem envolver qualquer órgão, porém envolvem com mais frequência os ossos, o fígado e os pulmões. Quanto mais avançado o câncer em termos de características histológicas, tamanho da lesão primária, invasão local e extensão do envolvimento de nódulo regional, maior é a incidência de propagação metastática para locais distantes. O envolvimento de linfonodo é a única característica prognóstica mais significativa e aumenta com o crescimento do tamanho do tumor e características histológicas agressivas como grau patológico.

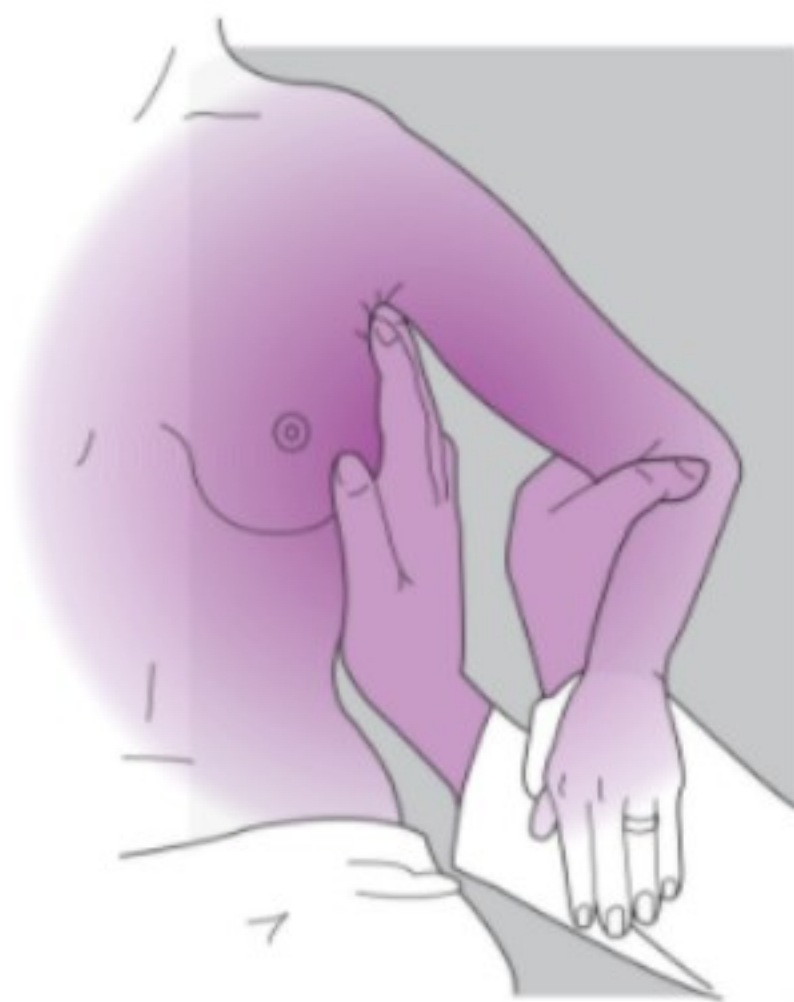
Muitas pacientes com cânceres de mama palpáveis apresentam massas indolores na mama, muitas das quais são descobertas pela própria paciente. Sintomas menos frequentes são dor na mama, secreção do mamilo, erosão, retração, aumento ou coceira do mamilo e vermelhidão, rigidez generalizada, aumento ou contração da mama. Raramente, uma massa axilar, edema do braço ou dor óssea (de metástases) podem ser os primeiros sintomas. Devido a programas de rastreamento organizados, menos de 10% dos cânceres de mama são detectados unicamente no exame físico e mais de 90% são detectados como um resultado de uma mamografia anormal.

B. Sinais

A inspeção da mama é a primeira etapa do exame físico e deve ser realizada com a paciente sentada, com os braços nas laterais do corpo e depois acima da cabeça. Variações anormais no tamanho da mama e no contorno, mínima retração de mamilo e leve edema, vermelhidão ou retração da pele podem ser identificados. Assimetria das mamas e retração ou formação de covas na pele podem muitas vezes ser acentuadas, com a paciente tendo que elevar os braços acima da cabeça ou pressionar as mãos nos quadris a fim de contrair os músculos peitorais. Áreas axilares e supraclaviculares devem ser palpadas inteiramente para procurar nódulos aumentados com a paciente sentada (Fig. 5-4). A palpação da mama em busca de massas ou outras alterações deve ser realizada com a paciente sentada e em posição supina com o braço abduzido (Fig. 5-5).

O câncer de mama em geral consiste em uma protuberância insensível, firme ou rígida com margens mal delineadas geralmente causada por infiltração local. Leve retração da pele ou do mamilo é um sinal importante visto que pode afetar o estadiamento. Assimetria mínima das mamas pode ser observada. Erosões muito pequenas (1 a 2 mm) do epitélio do mamilo podem ser a única manifestação de carcinoma de Paget. Secreção aquosa, serosa ou sanguinolenta do mamilo é um sinal precoce ocasional, mas muitas vezes é associado com doença benigna, conforme abordado anteriormente.

Uma lesão menor do que 1 cm de diâmetro pode ser difícil ou impossível para um examinador clínico sentir; porém, pode ser descoberta pelo autoexame da paciente. Durante a fase pré-menstrual do ciclo, nodularidade inócua aumentada pode sugerir neoplasia ou pode esconder uma lesão subjacente. Se houver alguma dúvida quanto à natureza de uma anormalidade



▲ **Figura 5-4** Palpação da região axilar para linfonodos aumentados.

sob essas circunstâncias, a paciente deve ser solicitada a retornar após seu ciclo menstrual.

As características de carcinoma avançado são: edema, vermelhidão, nodularidade ou ulceração da pele; a presença de um tumor primário grande (maior que 5 cm); fixação na parede torácica; aumento, contração ou retração da mama; linfadenopatia axilar acentuada; edema do braço ipsilateral; linfadenopatia supraclavicular e metástases distantes.

Mais frequentemente, as metástases inicialmente tendem a envolver linfonodos regionais primeiro, que podem ser clinicamente palpáveis, antes de se propagarem para locais distantes. Os linfonodos axilares recebem mais de 85% da drenagem linfática da mama. Um ou dois linfonodos móveis, insensíveis, não particularmente firmes, de 5 mm ou menos de diâmetro, estão



▲ **Figura 5-5** Palpação das mamas. A palpação é realizada com a paciente em supino e o braço abduzido.

muitas vezes presentes e em geral não possuem importância clínica. Qualquer nódulo firme ou rígido maior do que 5 mm de diâmetro é altamente suspeito de metástase nodal. Os nódulos axilares que são emaranhados ou fixados à pele ou a estruturas profundas indicam doença localmente avançada (pelo menos estágio III). Estudos histológicos mostram que metástases microscópicas estão presentes em aproximadamente 40% das pacientes com nódulos clinicamente negativos. Por outro lado, se o examinador achar que os nódulos axilares estão envolvidos, isso é confirmado em cerca de 85% dos casos no exame patológico. A incidência de nódulos axilares positivos aumenta com o tamanho do tumor primário, o grau de invasão local da neoplasia e determinadas características histológicas agressivas como o grau do tumor.

Geralmente, nenhum nódulo é palpável na fossa supraclavicular. Nódulos firmes ou rígidos de qualquer tamanho nessa localização ou apenas abaixo da clavícula (nódulos infraclaviculares) são indicativos de doença localmente avançada e sugerem a forte possibilidade de locais metastáticos distantes de câncer. É importante fazer biópsia ou aspiração com agulha fina para confirmar o envolvimento nodal nessas áreas. Nódulos supraclaviculares ipsilaterais contendo câncer indicam que a paciente está em um estágio avançado da doença (estágio IIIC). Edema do braço ipsilateral — comumente causado por infiltração metastática de linfáticos regionais — também é sinal de câncer avançado.

C. Formas clínicas especiais de carcinoma de mama

1. Doença de Paget da mama — A doença de Paget da mama refere-se à erupção e à ulceração eczematoide que surge do mamilo, pode se propagar para a aréola e está associada com um carcinoma subjacente. Uma massa subjacente é palpável em cerca de 50% das pacientes com doença de Paget. Dessas massas, 95% são consideradas câncer invasivo, a maioria das vezes ductal infiltrante. Para pacientes com doença de Paget e sem massa palpável subjacente, um câncer de mama não invasivo ou carcinoma ductal *in situ* é encontrado em 75% dos casos. Dor, prurido e/ou queimação são muitas vezes os sintomas presentes, junto com uma erosão superficial ou ulceração. Menos frequentemente, uma secreção sanguinolenta e retração do mamilo são observadas. O diagnóstico é estabelecido muitas vezes por biópsia de espessura total da lesão, que revela as células intraepiteliais patognomônicas do adenocarcinoma ou células de Paget dentro da epiderme do mamilo. Em 12 a 15% das pacientes com doença de Paget da mama não foi encontrado câncer de mama intraparenquimal subjacente associado.

A doença de Paget é rara, sendo responsável por aproximadamente 1% de todos os cânceres de mama. Ela é muitas vezes diagnosticada erroneamente e tratada como dermatite ou infecção bacteriana, levando a um retardo desastroso na detecção. A mastectomia tem sido tradicionalmente o suporte do tratamento, embora a conservação da mama seguida por radioterapia em toda a mama possa ser feita se for realizada excisão ampla da massa palpável ou da área de anormalidade mamográfica do mamilo e da aréola com um resultado cosmético. Como para outras formas de câncer de mama, as pacientes com apenas

doença *in situ* não precisam ter avaliação axilar, que é reservada para pacientes com uma massa palpável subjacente/carcinoma invasivo ou se uma mastectomia é planejada.

2. Carcinoma inflamatório — O carcinoma inflamatório é uma forma agressiva de câncer de mama que é caracterizado por edema difuso, escurecido da pele da mama com uma borda erisipeloide, geralmente sem uma massa palpável subjacente. Em geral, esse é um diagnóstico clínico com confirmação patológica de embolização do tumor nos linfáticos dérmicos por biópsia da pele adjacente e não deve ser confundido com câncer de mama localmente avançado não inflamatório. O câncer de mama inflamatório é uma forma agressiva porém rara de câncer de mama, representando menos de 5% dos casos. Na apresentação, quase 35% das pacientes com câncer de mama inflamatório possuem evidência de metástases. O componente inflamatório, muitas vezes confundido por um processo infeccioso, é causado pelo bloqueio dos linfáticos dérmicos por êmbolos tumorais, que resulta em linfedema e hiperemia. Se uma infecção cutânea suspeita não responde rapidamente (1 a 2 semanas) a um curso de antibióticos, deve-se realizar biópsia. Em geral o tratamento consiste em vários ciclos de quimioterapia adjuvante seguida por cirurgia e/ou radioterapia, dependendo da resposta do tumor. Uma mastectomia radical modificada geralmente é recomendada para controle locorregional contanto que uma ressecção completa do tumor possa ser realizada.

3. Ocorrência durante a gravidez ou a lactação — O câncer de mama associado à gravidez é definido como câncer de mama que é diagnosticado durante a gravidez, no primeiro ano pós-parto ou em qualquer momento durante a lactação. A frequência de câncer de mama durante a gravidez ou lactação varia entre 1:3.000 e 1:10.000. A associação de gravidez e câncer de mama apresenta um diagnóstico e um dilema terapêutico para a paciente e para o médico. As mulheres com câncer de mama diagnosticadas durante a gravidez ou lactação tendem a se apresentar em um estágio tardio devido em parte aos retardos do diagnóstico. No passado, imaginava-se que o câncer de mama associado à gravidez levava a um resultado pior para a paciente. Estudos mais recentes, contudo, relataram resultados similares para mulheres com câncer de mama diagnosticado durante a gravidez e a lactação quando comparadas a pacientes não grávidas com câncer de mama após controle para estágio, idade e outros fatores prognósticos. A interrupção da gravidez, antigamente realizada rotineiramente nos dois primeiros trimestres, não demonstrou melhora no resultado. Em muitos casos, a mastectomia radical modificada na gravidez é o tratamento de escolha mínimo, com a exceção possível da última parte do terceiro trimestre, no qual o tratamento de conservação da mama seguido por radioterapia pós-parto pode ser considerado. A maioria das mulheres diagnosticadas com câncer de mama durante a gravidez ou lactação será candidata à quimioterapia sistêmica. Em geral, o risco de teratogenicidade fetal é mais alto durante o primeiro trimestre e o período de organogênese. No segundo ou terceiro trimestre, a quimioterapia é associada com um risco muito mais baixo ou toxicidade fetal, mas tem sido significativamente ligada a um risco aumentado

de prematuridade e retardo de crescimento. Em geral, antineoplásicos como metotrexato, anticorpos-alvo como trastuzumabe, taxanos e terapia endócrina devem ser evitados durante a gravidez. O parto deve ser retardado por algumas semanas após a última dose de quimioterapia a fim de minimizar o risco de neutropenia no feto e complicação infecciosa. O uso de radioterapia durante a gravidez é contraindicado devido ao risco de dano fetal. A decisão de prosseguir com a interrupção da gravidez deve ser individualizada e baseada na boa vontade da paciente em aceitar o risco teratogênico potencial provocado pelo tratamento de seu câncer de mama.

4. Câncer de mama bilateral — O câncer de mama bilateral simultâneo clinicamente evidente ocorre em menos de 1% dos casos, mas há uma incidência de ocorrência tardia de câncer na segunda mama. A bilateralidade ocorre com mais frequência em mulheres com menos de 50 anos e é muitas vezes associado com um carcinoma lobular e em pacientes com síndromes hereditárias de câncer de mama como a síndrome de Li-Fraumeni. A incidência de câncer na segunda mama aumenta diretamente com o período de tempo que a paciente está viva após seu primeiro câncer, cerca de 1,0% ao ano, e é significativamente mais alta em pacientes com síndromes hereditárias de câncer de mama.

Em pacientes com câncer de mama, indica-se rastreamento cuidadoso da mama contralateral no momento do diagnóstico inicial e em intervalos regulares posteriormente. A biópsia de rotina da mama oposta geralmente não é indicada.

D. Mamografia

A mamografia é a modalidade de escolha de imagem da mama e o único método de rastreamento que diminui consistentemente a mortalidade por câncer de mama. Alguns cânceres de mama podem ser identificados por mamografia até dois anos antes de atingir um tamanho detectável por palpação.

Embora resultados falso-positivos e falso-negativos sejam ocasionalmente obtidos com mamografia, o radiologista experiente pode interpretar mamografias de forma correta em cerca de 90% dos casos. A ultrassonografia e a ressonância magnética nuclear (RMN) não são recomendadas para rastrear a população geral e seu papel primário é como adjunto para uma mamografia anormal. Para mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama, o acréscimo de RMN e ultrassonografia às mamografias de rastreamento pode ser contemplado.

Como até 15% dos cânceres que são detectados em exames clínicos não são vistos em mamografias, uma mamografia negativa deve impedir intervenção adicional em pacientes com uma massa dominante ou suspeita. O uso de ultrassonografia guiado pode ajudar a diminuir a taxa falso-negativa de mamografias e a avaliar a massa palpável oculta na mama mamograficamente.

E. Citologia

O exame citológico de secreção do mamilo ou de líquido de cisto pode ser útil em raras ocasiões. Como regra, a mamografia e a biópsia da mama são necessárias quando a secreção do

mamilo ou o líquido do cisto é sanguinolenta ou citologicamente duvidosa.

F. Biópsia

O diagnóstico de câncer de mama depende basicamente do exame do tecido removido por biópsia. O tratamento nunca deve ser realizado sem um diagnóstico histológico evidente de câncer. O curso mais seguro é o exame de biópsia de todas as massas suspeitas encontradas no exame físico e, na ausência de uma massa, de lesões suspeitas demonstradas pela mamografia. Cerca de 30% das lesões consideradas câncer definitivamente são benignas na biópsia e cerca de 15% das lesões consideradas benignas são malignas. Esses achados demonstram a falibilidade do julgamento clínico e a necessidade de biópsia.

O método mais simples é por aspiração com agulha fina (PAAF). Esse método é, contudo, limitado por sua incapacidade de distinguir cânceres de mama invasivos de não invasivos e a taxa relativamente alta de estudos não diagnósticos, especialmente para anormalidades não palpáveis e com profissionais menos experientes.

Em muitos centros, as biópsias com agulha grossa, muitas vezes com orientação por imagem, têm substituído as biópsias cirúrgicas abertas. As biópsias percutâneas oferecem a vantagem de um diagnóstico histológico mais definitivo, minimizar o risco de amostras inadequadas e permitir a distinção entre cânceres de mama invasivos e não invasivos. As biópsias cirúrgicas abertas, muitas vezes com localização por fio, devem ser reservadas para lesões que são tecnicamente inatingíveis com biópsias com agulha grossa ou no caso de resultados de biópsia com agulha grossa que não se correlacionam com os achados de imagem (resultados discordantes).

Em geral, a biópsia ambulatorial seguida por cirurgia definitiva em uma data posterior dá tempo para a paciente ajustar-se ao diagnóstico de câncer, reunir-se com membros da equipe multidisciplinar envolvida no tratamento do câncer de mama e considerar uma segunda opinião bem como formas alternativas de tratamento. Estudos mostram ausência de efeitos adversos a partir do curto retardo (1 a 2 semanas) do procedimento de duas etapas, e essa é a recomendação atual do Instituto Nacional do Câncer.

No momento da biópsia inicial de câncer de mama, a amostra também pode ser analisada com coloração imuno-histoquímica para receptores de hormônio e de fator de crescimento (p. ex., HER-2-Neu). A análise do tumor usando a tecnologia de reação em cadeia de polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) a partir de amostras patológicas para avaliar o risco de recorrência do tumor já está disponível. Estes testes podem ajudar a paciente e o médico na decisão de fazer ou não terapia adjuvante adicional. No momento da confirmação patológica de um diagnóstico de câncer de mama, as pacientes que estão em terapia de reposição hormonal (TRH) devem ser instruídas a interromper o uso de hormônios até que seja recomendado por um oncologista.

G. Achados laboratoriais

Um hemograma completo, painel de química incluindo testes de função hepática (TFHs) e β -gonadotrofina coriônica

humana (β -hCG) em pacientes na pré-menopausa devem ser obtidos como parte da avaliação inicial. Uma elevação na fosfatase alcalina ou na função hepática pode ser uma indicação de doença metastática distante e indica mais investigação. A hipercalcemia pode ser vista em casos avançados de câncer metastático.

H. Estudos de imagem

Muitas revisões sistemáticas concluíram que a avaliação radiológica de rotina para doença metastática é desnecessária na maioria dos pacientes visto que o campo global é baixo. Em geral, a prevalência de doença metastática aumenta com o estágio clínico da doença. A Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative contraindica estadiamento de rotina para doença de estágio clínico I, ao passo que recomenda estadiamento de rotina em pacientes com doença de estágio III e cintilografia óssea por radionuclídeo em pacientes com doença de estágio II. Em geral, os estudos de imagem devem ser limitados para pacientes com probabilidade pré-teste mais alta de metástases distantes, como aquelas com sinais, sintomas ou anormalidades laboratoriais sugestivos de metástases distantes e aquelas com câncer de mama localmente avançado.

A modalidade de imagem de escolha não foi padronizada, embora a tomografia computadorizada (TC) do tórax, do abdome e da pelve ofereça uma opção mais sensível e agradável na primeira consulta à custa de um risco mais alto de resultados falso-positivos, custo e exposição à radioterapia. Além disso, a avaliação para metástases esqueléticas com cintilografia óssea por radionuclídeo ainda seria requerida.

A combinação de exames de tomografia por emissão de pósitron (PET) e de TC é uma ferramenta promissora no estadiamento e na avaliação metastática do câncer de mama porque permite a avaliação de metástases viscerais e ósseas. Contudo, faltam dados sobre seu uso de rotina no exame metastático de pacientes com câncer de mama.

A American Society of Clinical Oncology (Sociedade Americana de Oncologia Clínica) descobriu que há evidência insuficiente para sustentar o uso de rotina de marcadores tumorais como CA 15.3, CA 27.29 e antígeno carcinoembrionário (CEA). Em geral, a avaliação da função miocárdica deve ser reservada para pacientes com alto risco de cardiotoxicidade (idade superior a 65 anos ou doença cardíaca subjacente) antes de iniciar o tratamento com antraciclinas e em todas as pacientes programadas para receber trastuzumabe.

► Detecção precoce

A. Programas de rastreamento

A mamografia permanece o melhor procedimento de rastreamento para detecção precoce de câncer de mama. A maioria dos cânceres de mama nos Estados Unidos é detectada como um resultado de um estudo de rastreamento anormal. Em geral, dependendo da idade da mulher e da densidade de suas mamas, a sensibilidade da mamografia é de 70 a 90% e sua especificidade é maior do que 90%. O rastreamento anual por

mamografia entre mulheres continua aumentando, de modo que, em 1997, aproximadamente 85% das mulheres tinham feito uma mamografia pelo menos uma vez anteriormente. Esse foi um aumento de 15% desde 1990 e de 47% desde 1987. Em 2008, a proporção de mulheres nos Estados Unidos entre 50 e 74 anos de idade que relataram que tinham feito uma mamografia nos dois anos precedentes foi de 81,1%. A falta de cobertura do plano de saúde e estado socioeconômico mais baixo estavam associados com prevalência significativamente inferior de mamografia atualizada.

Apesar de um consenso sobre a importância de rastreamento mamográfico, a mamografia ainda não demonstrou inequivocamente diminuição da mortalidade do câncer de mama entre todos os grupos etários. Nas mulheres entre 50 e 69 anos de idade, há evidência razoável, baseada principalmente em oito estudos controlados randomizados, de que a mamografia de rastreamento é benéfica. Em pacientes mais velhas, com mais de 70 anos de idade, contudo, a frequência ideal de rastreamento ainda é desconhecida porque elas em geral não foram incluídas na maioria dos estudos de rastreamento cooperativo e por causa de sua expectativa de vida limitada, que pode afetar ganhos na mortalidade da mama. Para mulheres mais jovens, a evidência também não é inteiramente clara. Para mulheres entre 40 e 49 anos, parece haver um pequeno benefício, que atinge um número mais alto de pacientes nesse grupo etário que precisam ser rastreadas. Esses resultados podem ser devido a uma prevalência mais baixa da doença e sensibilidade diminuída de mamografias nessa faixa etária bem como a possibilidade de que mulheres mais jovens possuem tumores de crescimento mais rápido, que podem ser mais prontamente perdidos em um rastreamento e tornar-se clinicamente aparentes antes do rastreamento subsequente. Todavia, no estudo de rastreamento do Health Insurance Plan of Greater New York dos Estados Unidos, que com 18 anos tem o acompanhamento mais longo de qualquer estudo de rastreamento de mamografia randomizado, houve uma redução de 30% na mortalidade de mulheres com mais de 50 anos de idade. Apesar do debate acadêmico e dos desafios e controvérsias na mídia, o consenso de que a mamografia de rastreamento salva vidas tem sido mantido.

As recomendações de rastreamento atuais do American College of Radiology, da American Cancer Society e da American Medical Association requerem mamografias anuais iniciando aos 40 anos de idade. O American College of Obstetricians and Gynecologists requer mamografia de rastreamento a cada 1 a 2 anos para mulheres entre 40 e 49 anos de idade e acima dessa idade, anualmente. Não há recomendação para um exame "basal" antes dos 40 anos e não existe evidência para sustentar essa prática em mulheres com menos de 40 anos. As mulheres com uma predisposição genética para câncer de mama devem ser rastreadas usando uma combinação de mamografia de rastreamento e RMN começando aos 25 anos ou com base na idade do início do câncer de mama mais precoce na família. Para mulheres com uma história de câncer de mama, mas sem uma mutação genética, algumas autoridades sugeriram iniciar o rastreamento com mamografia antes dos 40 anos, embora estejam faltando dados de estudos controlados randomizados sobre a eficácia dessa abordagem.

B. Exame da mama

Ainda que vários estudos controlados randomizados incluíssem exame clínico das mamas com mamografia, a utilidade desses exames continua sendo contestável. A partir desses estudos, parece que a mamografia detectou cerca de 90% dos cânceres de mama e os exames clínicos das mamas detectaram aproximadamente 50% com sobreposição significativa, mas não total. Uma recente revisão da literatura concluiu que a eficácia do exame clínico da mama ainda precisa ser comprovada. Imagina-se também que a sensibilidade do exame clínico da mama no ambiente da comunidade é mais baixo do que aquela relatada nos estudos randomizados devido a uma falta de padronização e variabilidade de procedimento e de examinador. O exame clínico da mama continua sendo uma opção atraente e útil em países em desenvolvimento onde programas de mamografia de rastreamento são extremamente caros, no caso de câncer de mama oculto mamograficamente e em mulheres mais velhas que não estão sendo mais rastreadas com regularidade.

Os poucos estudos controlados randomizados que examinaram o autoexame da mama falharam similarmente em mostrar um benefício nas taxas de diagnóstico e de mortalidade do câncer de mama, sugerindo que o autoexame da mama seja oferecido apenas como um adjunto ao rastreamento regular e que as pacientes sejam educadas sobre suas limitações.

C. Teste genético

Uma história familiar positiva de câncer de mama é reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento subsequente de câncer de mama. Com a descoberta de dois genes principais de predisposição de câncer de mama, BRCA1 (17q21) e BRCA2 (13q12-13), tem havido interesse crescente no teste genético. As mutações nesses dois genes estão associadas a um risco elevado para câncer de mama, bem como cânceres de ovário, de colo, de próstata e de pâncreas. De todas as mulheres com câncer de mama, cerca de 5 a 10% podem ter mutações em BRCA1 ou em BRCA2. Acredita-se que o risco estimado de uma paciente desenvolver câncer com uma mutação de BRCA1 ou BRCA2 seja entre 40 e 85%. Mutações particulares podem ser mais comuns em grupos étnicos específicos como na população de judeus asquenazes. O teste genético está disponível e pode ser considerado para membros de famílias de alto risco. A *US Preventive Task Force*, *Kaiser Permanente* e a *National Cancer Center Network* desenvolveram orientações de teste de BRCA (Quadro 5-2). Devido às complexidades do teste genético, é necessário aconselhamento genético antes e após o teste.

► Tipos patológicos

Inúmeros subtipos patológicos de câncer de mama podem ser identificados histologicamente (Quadro 5-3). Mais de 95% das malignidades da mama surgem dos elementos epiteliais da mama. A distinção desses tipos patológicos se dá pela aparência histológica e pelo padrão de crescimento do tumor. Em geral, o câncer de mama surge do revestimento epitelial dos ductos de tamanho grande ou intermediário (ductal) ou do epitélio dos

Quadro 5-2 Recomendações da US Preventive Services Task Force sobre para quem deve ser oferecido teste genético para mutações BRCA

Para mulheres não judias asquenazes:
Duas parentes de primeiro grau com câncer de mama, uma das quais foi diagnosticada com 50 anos ou menos
Uma combinação de três ou mais parentes de primeiro ou segundo graus com câncer de mama independentemente da idade no diagnóstico
Uma combinação de câncer ovariano e de mama entre parentes de primeiro e segundo graus
Uma parente de primeiro grau com câncer de mama bilateral
Uma combinação de duas ou mais parentes de primeiro ou segundo graus com câncer ovariano, independentemente da idade no diagnóstico
Uma parente de primeiro ou segundo graus com câncer de mama e ovariano em qualquer idade
História de câncer de mama em um parente do sexo masculino
Para mulheres descendentes de judeus asquenazes:
Qualquer parente de primeiro grau (ou parentes de segundo grau no mesmo lado da família) com câncer ovariano ou de mama

ductos terminais dos lóbulos (lobular). O câncer pode ser invasivo ou *in situ*. Muitos cânceres de mama surgem dos ductos intermediários e são invasivos (ductal invasivo ou ductal infiltrante) e muitos tipos histológicos são meramente subtipos de câncer ductal invasivo com padrões de crescimento incomuns (coloide, medular, tubular, etc.).

Os subtipos histológicos possuem apenas leve conexão no prognóstico quando os resultados são comparados após estadiamento preciso. Acredita-se que histologias coloide (mucinoso), medular, papilar, cística adenoide e tubular tenham um prognóstico mais favorável. Outros critérios histológicos têm sido estudados em uma tentativa de subestratificar pacientes com

base nas características como diferenciação de tumor, invasão de espaço linfovascular e necrose tumoral. Embora essas características sejam importantes, o estágio é predominante e soberano em predizer o resultado.

Os cânceres não invasivos por definição não têm a capacidade de se disseminar. Contudo, em pacientes cujas biópsias mostram câncer intraductal não invasivo, cânceres ductais invasivos estão presentes em 1 a 3% dos casos. O carcinoma lobular *in situ* é considerado por alguns como uma lesão pré-maligna que por si mesma não é um câncer verdadeiro. Ele não tem a capacidade de se disseminar, mas está associado com o desenvolvimento subsequente de câncer ductal invasivo em 25 a 30% dos casos dentro de 15 anos.

► Locais receptores de hormônio

A presença ou ausência de receptores de estrogênio e/ou de progesterona no núcleo de células tumorais é de crucial importância no manejo de pacientes com doença inicial, recorrente e metastática. Os receptores de estrogênio (REs) e os receptores de progesterona (RPs) são receptores de hormônios nucleares. Após unir seus respectivos hormônios no citoplasma da célula-alvo, os locais de ligação do DNA no receptor são expostos e o complexo ativado migra para dentro do núcleo a fim de ligar-se aos seus respectivos elementos de DNA receptivos de hormônios. A receptividade do câncer de mama à terapia hormonal é mais bem prognosticada pela expressão tumoral dos tumores RE e/ou RP, e os tumores negativos para RE/RP não têm probabilidade de se beneficiar da terapia endócrina e seriam mais bem tratados com quimioterapia sistêmica. Inversamente, a magnitude do benefício da terapia endócrina adjuvante está diretamente relacionada à quantidade de RE.

REs podem ser de importância diagnóstica, mas a evidência atual ainda é incerta. Para pequenos tumores negativos para nódulos, a presença de RE é associada com probabilidade mais baixa de recorrência em cinco anos quando comparados aos tumores pobres em RE. Com acompanhamento mais longo, contudo, essa vantagem inicial desaparece principalmente devido a recorrências tardias. A positividade de RE está associada com vários indicadores prognósticos, tais como grau do tumor e ploidia, mas não com metástases nodais. Os tumores positivos para RE têm mais probabilidade de sofrer metástase para os ossos, tecidos moles e órgãos genitais do que os tumores negativos para RE, os quais que têm mais probabilidade de disseminação para o fígado, pulmão e cérebro.

A Oxford Overview conduzida pelo Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group analisou os dados sobre cada mulher randomizada para todos os estudos do tratamento de câncer de mama operável. Nas suas últimas análises publicadas em 2005, o grupo mostrou que o tratamento com cinco anos de tamoxifeno quando comparado ao tratamento sem terapia endócrina adjuvante foi associado com uma redução de 41% no risco anual de recorrência e a uma redução de 34% na taxa de morte anual para mulheres com câncer de mama positivo para RE.

É aconselhável obter um ensaio de RE para cada câncer de mama no momento do diagnóstico inicial. O estado do receptor pode mudar após terapia hormonal, radioterapia ou quimioterapia. A amostra requer manuseio especial e o laboratório deve ser preparado para processar a amostra de forma correta.

Quadro 5-3 Tipos histológicos de câncer de mama

Tipo	Percentual de ocorrência
Ductal invasivo (não especificado de outra forma)	80-85
Medular	3-6
Coloide (mucinoso)	3-6
Tubular	3-6
Papilar	3-6
Lobular invasivo	4-10

► HER2 e resposta à terapia

O gene HER2 codifica-se para uma glicoproteína transmembrana que pertence à família de receptores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que desempenha um papel importante na transdução de sinal controlando o crescimento, a diferenciação e possivelmente a angiogênese. A superexpressão da glicoproteína e/ou amplificação de seu gene codificado é observada em 18 a 20% dos pacientes com câncer de mama. A superexpressão/amplificação de HER2 está associada a um risco aumentado de recorrência e a morte por câncer de mama na ausência de terapia/sistêmica/alvo e também está associada à resistência à terapia endócrina. Contudo, a superexpressão/superamplificação de HER2 ajuda a identificar pacientes que se beneficiam da adição de agentes que atingem a proteína tais como trastuzumabe, um anticorpo monoclonal murino humanizado que se liga à proteína HER2, e lapatinibe, um inibidor da tirosina quinase oral que bloqueia HER2. Pelo menos quatro grandes estudos controlados randomizados mostraram que a adição de um ano de trastuzumabe à terapia adjuvante em pacientes com câncer de mama positivo para HER2 melhora significativamente sua sobrevida livre de doença e global.

► Tratamento de cura

Todo tratamento oncológico pode ser classificado como curativo ou paliativo. O plano de tratamento curativo é aconselhado para doença em estágio inicial e localmente avançada (estágios clínicos I a IIIC da doença). O plano de tratamento é paliativo para pacientes com doença de estágio IV e para pacientes previamente tratadas que desenvolvem metástases distantes ou recorrência local não ressecável.

A. Opções terapêuticas

1. Mastectomia radical — Historicamente, Halsted é reconhecido por realizar a primeira mastectomia radical moderna em 1882 nos Estados Unidos. Esse procedimento cirúrgico foi a remoção em bloco da mama, músculos peitorais e linfonodos axilares. Ele foi o procedimento cirúrgico padrão realizado para câncer de mama nos Estados Unidos desde a virada do século 20 até os anos 1950. Durante os anos 1950, informação emergente sobre padrões de drenagem de linfonodos induziu os cirurgiões a realizarem a mastectomia radical estendida, que é uma mastectomia radical e a remoção dos linfonodos mamários internos. Foi postulado que uma dissecação mais extensa dos linfáticos drenados melhoraria as taxas de controle e se traduziria em sobrevida melhorada. Um estudo randomizado, contudo, não mostrou benefício para a mastectomia radical estendida *versus* a mastectomia radical, e a primeira foi abandonada. Além disso, a falha da mastectomia radical estendida salientou as complicações e a morbidade da cirurgia de câncer de mama. Essa morbidade junto com controle inadequado da doença levou os cirurgiões a explorarem técnicas menos invasivas e deformantes. Hoje em dia, a mastectomia radical raramente é indicada ou realizada. Mesmo nos cenários em que a ressecção radical pode ser oferecida, como invasão dos músculos peitorais ou tumores grandes, a cirurgia menos invasiva junto com quimioterapia neoadjuvante é preferida.

2. Mastectomia radical modificada — Substituindo a mastectomia radical, a mastectomia radical modificada (MRM) é a remoção da mama e da fáscia subjacente do peitoral maior, mas não do músculo, e a avaliação de linfonodos axilares selecionados. As variações desse procedimento incluem sacrificar ou não o músculo peitoral menor e retrair, dividir ou cortar o peitoral maior para acessar o ápice da axila para dissecação. Como ela é menos invasiva e menos deformante, a MRM fornece um melhor resultado cosmético e funcional do que a mastectomia radical. Dois estudos randomizados prospectivos, dados de uma única instituição e vários estudos retrospectivos demonstram não haver diferença nas taxas de sobrevida livre de doença ou global entre mastectomia radical e MRM para câncer de mama em estágio inicial. Até o início dos anos 1980 e o aparecimento de terapia de conservação da mama (TCM), a MRM era o tratamento-padrão disponível para mulheres com câncer em estágio inicial. Para o câncer de mama localmente avançado e quando a paciente não é uma candidata para TCM ou se a paciente não é motivada para conservação da mama, a MRM continua sendo uma opção de tratamento válida. Uma mastectomia total (mastectomia simples) é a remoção de toda a mama, como uma MRM, sem a dissecação axilar.

3. Terapia de conservação da mama — A TCM envolve um procedimento cirúrgico como uma lumsetorectomia — uma excisão da massa tumoral com uma margem cirúrgica negativa — uma avaliação axilar e irradiação pós-operatória. Várias outras operações, mais limitadas no alcance da dissecação cirúrgica do que a MRM, tais como mastectomia segmentar, mastectomia parcial e quadrantectomia, também são usadas em conjunto com radioterapia e fazem parte do componente cirúrgico da TCM. Como o resultado de seis estudos randomizados prospectivos que não mostraram diferença significativa na recidiva local, metástases distantes ou sobrevida global entre cirurgia conservadora com radioterapia e mastectomia, a TCM obteve aceitação crescente como uma opção de tratamento para cânceres de mama de estágios I e II e estágio III selecionado.

B. Escolha de terapia local

O câncer de mama é uma doença multidisciplinar na qual os cirurgiões, oncologistas clínicos e de radioterapeutas, radiologistas, patologistas, enfermeiros e equipe de apoio psicossocial desempenham papéis fundamentais. Trabalhando com a paciente, essa equipe recomenda a estratégia de tratamento mais apropriada. Os estágios clínico e patológico, bem como a agressividade biológica, são os principais determinantes que orientam a terapia local, a estratégia de tratamento e, por fim, o resultado. Para câncer de mama em estágio inicial, incluindo casos de linfonodos positivos, a maior parte da decisão para terapia local inicial cabe à paciente. A MRM é sempre uma escolha válida para abordar o tratamento local do câncer de mama. A decisão de uma paciente de realizar MRM não necessariamente esclarece o papel da radioterapia no manejo adicional do câncer de mama, e a irradiação pós-mastectomia ainda pode ser recomendada em cerca de 20 a 25% dos casos. Para ser uma candidata a TCM, a paciente não pode estar grávida e não pode ter câncer de mama multicêntrico (evidência

de câncer em mais de um quadrante da mama), doença localmente avançada, microcalcificações difusas na mamografia ou uma história anterior de irradiação da mama ipsilateral. Contraindicações relativas são distúrbios vasculares de colágeno que podem levar a um resultado cosmético insatisfatório com irradiação e implantes de mama ou aspectos psiquiátricos que tornariam difícil o acompanhamento e a supervisão rigorosos. Essas restrições são apenas uma porção do processo de tomada de decisão que deve ser completado antes de iniciar a TCM.

Talvez mais importante, a paciente deva ser motivada e deseje manter sua mama em virtude de um diagnóstico de câncer. Isso pode requerer algum grau de sofrimento físico, emocional e psicológico. Por exemplo, uma paciente pode ter que suportar múltiplas reexcisões para obter uma margem cirúrgica negativa na amostra de lumsetorectomia. Uma paciente também pode experimentar resistência à TCM em áreas onde ela não é comumente oferecida e onde uma abordagem multidisciplinar ao câncer de mama não é praticada. Foi mostrado que o manejo cirúrgico do câncer de mama difere consideravelmente com base na localização geográfica nos Estados Unidos, independente da paciente e das características do tumor. Todavia, médicos e pacientes adotam a TCM porque ela permite que a paciente preserve sua mama sem decréscimo à sobrevida, e a vasta maioria das mulheres fica satisfeita com o resultado cosmético.

Como as opções de tratamento para cânceres de mama localmente avançados e inflamatórios são de alguma forma menos flexíveis do que aquelas para cânceres de mama em estágio inicial, é ainda mais importante engajar a paciente no processo de tomada de decisão para a escolha do tratamento inicial. Muitas estratégias diferentes, que incluem mastectomia e cirurgias menos invasivas, com ou sem quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia e quimioterapia adjuvante, radioterapia e intervenções de manutenção adicionais, são comumente utilizadas. Em muitos cenários, a adoção de protocolos de tratamento pode ser a opção de tratamento mais desejável.

► Mastectomia

Por cerca de três quartos de um século, a mastectomia radical foi considerada terapia-padrão para o câncer de mama. O procedimento foi projetado para remover a lesão primária, a mama na qual ela surgiu, o músculo subjacente e, por dissecação em continuidade, os linfonodos axilares, que são muitas vezes o primeiro local de disseminação regional além da mama. Quando a mastectomia radical foi introduzida por Halsted, a paciente típica apresentava-se para tratamento com doença localmente avançada e um procedimento relativamente extenso era muitas vezes necessário apenas para remover todo o câncer. Isso não acontece mais. Hoje, as pacientes apresentam-se com lesões muito menores, menos localmente avançadas. A maioria das pacientes na série original de Halsted seriam hoje consideradas incuráveis por cirurgia isolada, porque elas tinham envolvimento extenso da parede torácica, da pele e das regiões supraclaviculares. Desde a década de 1960, a MRM suplantou a mastectomia radical por causa de seu controle de doença comparável e de uma diminuição substancial na morbidade e na deformação.

Em muitos casos, a terapia adjuvante após MRM (p. ex., radioterapia) pode reduzir ainda mais a incidência de recidiva local em determinadas pacientes com características tumorais desfavoráveis. Além disso, três estudos randomizados recentes de radioterapia pós-mastectomia, que confirmaram uma vantagem de controle local, demonstraram um benefício na sobrevida global em determinados subconjuntos de mulheres na pré e na pós-menopausa. Para pacientes com 24 linfonodos positivos ou tumores grandes de 5 cm de diâmetro ou mais, a radioterapia pós-mastectomia é fortemente recomendada. O papel da radioterapia pós-mastectomia em pacientes com 1 a 3 nódulos positivos é mais controverso. Contudo, com duração crescente de acompanhamento, há evidência visível em favor da radioterapia pós-mastectomia para pacientes com 1 a 3 linfonodos positivos. Portanto, quando se decide sobre terapia local inicial, uma paciente deve ter em mente que escolher MRM não exclui necessariamente uma recomendação para radioterapia adjuvante.

► Terapia de conservação da mama

Como os estudos comparando a mastectomia radical e a MRM não demonstraram decréscimo no controle local ou na sobrevida, a MRM teve prioridade em relação à mastectomia radical. Nos anos 1980, seis estudos randomizados prospectivos foram conduzidos no mundo inteiro e não mostraram diferença significativa na recidiva locorregional ou na sobrevida global entre a cirurgia de conservação da mama e a radioterapia *versus* MRM para câncer de mama invasivo em estágio inicial. Além disso, uma análise geral mostrou sobrevida equivalente com TCM quando comparada à mastectomia. Dois desses estudos incluíram pacientes com câncer de mama com linfonodos positivos. Com o acréscimo de radioterapia às técnicas de cirurgia de conservação da mama como a lumsetorectomia com uma avaliação axilar, a falha local é reduzida para taxas comparáveis à MRM sem comprometer a sobrevida global.

Existem poucas contraindicações absolutas para a TCM, que são principalmente relacionadas a taxas aumentadas de recidivas dentro da mama ou impedimento do uso de radioterapia. Estas incluem margens cirúrgicas persistentemente positivas, doença multicêntrica presente em mais de um quadrante da mama, calcificações difusas de aparência maligna em toda a mama impedindo ressecção adequada, história de radioterapia anterior na mama e gravidez. Outras contraindicações relativas incluem uma história de esclerodermia devido a um risco aumentado de toxicidade cutânea associada com radioterapia e o tamanho grande do tumor em relação ao tamanho da mama, resultando em um resultado cosmético inaceitável. Fatores que não são contraindicações para conservação da mama incluem metástases nodais, localização do tumor, subtipo do tumor e uma história familiar de câncer de mama.

Infelizmente, nenhum subgrupo de pacientes com câncer de mama que se submete à conservação da mama possui um risco baixo o suficiente de recidiva para justificar a eliminação da terapia adjuvante. Atualmente, alguns investigadores estão examinando estratégias alternativas de administrar radioterapia como irradiação parcial da mama e cursos encurtados de irradiação total da mama em pacientes selecionadas com doença para linfonodos positivos.

► Avaliação axilar

É importante reconhecer que a avaliação axilar é valiosa no planejamento da terapia e no estadiamento do câncer. A dissecação de linfonodos axilares por muito tempo tem sido a base para o estadiamento axilar no tratamento de pacientes com câncer de mama. Embora a remoção de câncer oculto nos linfonodos axilares em geral não se traduza em uma melhora nas taxas de sobrevida global, falhas regionais serão mais baixas. A dissecação de linfonodo axilar em geral é segura, mas pode resultar em dano nervoso e linfedema, especialmente em pacientes que recebem radioterapia pós-operatória. Por causa do potencial para morbidade maior associada ao procedimento e questões sobre qualquer vantagem de sobrevida que ele ofereceria, alguns investigadores examinaram o uso de biópsia de linfonodo sentinela (BLNS) como uma alternativa à dissecação axilar formal para a avaliação patológica da axila clinicamente negativa. Esse procedimento utiliza um material traçador que é injetado no leito do tumor para mapear a drenagem do tumor para o linfonodo axilar primário ou "sentinela". O linfonodo sentinela é retirado e patologicamente examinado. Se o linfonodo sentinela estiver ancorando doença metastática, uma dissecação formal subsequente é realizada. Inversamente, se o linfonodo sentinela for negativo, não é preciso fazer avaliação cirúrgica adicional. Embora esse procedimento dependa muito da experiência do cirurgião com uma nova técnica e tenha algumas limitações inerentes, quando realizado por uma equipe experiente, um resultado negativo carrega um valor preditivo negativo de 94 a 96%. Potenciais efeitos colaterais e complicações são minimizados e a recuperação é rápida sem sacrificar o diagnóstico ou os resultados terapêuticos. Um exemplo prático dos benefícios da BLNS é que, quando utilizada em conjunto com TCM, taxas relatadas de linfedema são mais baixas do que com dissecação axilar.

► Terapia sistêmica adjuvante

A. Terapia hormonal

A terapia hormonal adjuvante ou a manipulação é recomendada para todas as mulheres cujo câncer de mama expressa receptores hormonais. Mesmo que o tumor não expresse proteína receptora de hormônio estrogênio, mas apenas progesterona, a terapia hormonal pode ser benéfica. Essa recomendação é feita independentemente da idade, do estado menopausal, do envolvimento ou número de linfonodos positivos ou do tamanho do tumor. O benefício da terapia hormonal adjuvante é visto por meio de todos os subgrupos de pacientes com câncer de mama, com lesões invasivas e *in situ*. Embora a diminuição absoluta na recidiva, segundo câncer de mama primário e morte possam variar de um grupo para o outro, há um papel firmemente estabelecido para intervenção hormonal adjuvante.

Até recentemente, cinco anos de tamoxifeno foi considerado o regime de escolha de terapia hormonal adjuvante e continua sendo uma opção valiosa para mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa com tumores positivos para RE. Estudos randomizados sustentam a duração de cinco anos, que é superior aos cursos mais curtos e não expõe a paciente ao risco aumentado de efeitos adversos associados com uso mais longo. Além disso, o uso por mais de cinco anos não parece aumentar o benefício

a longo prazo visto com apenas cinco anos de uso. Embora o tamoxifeno carregue um risco aumentado de câncer endometrial e de tromboembolismo venoso, os benefícios superam os riscos para o vasto número de pacientes. Os procedimentos de rastreamento de investigação tais como ultrassonografia transvaginal e biópsia endometrial não são necessários em pacientes assintomáticas em uso de tamoxifeno.

Mais recentemente, inibidores da aromatase (IA) como anastrozol mostraram ser tão ou mais eficazes do que o tamoxifeno nas mulheres na pós-menopausa com câncer de mama invasivo, em estágio inicial. De fato, em pelo menos dois grandes estudos, anastrozol e letrozol foram considerados superiores ao tamoxifeno quanto à sobrevida livre de doença, tempo de recidiva e a incidência de câncer de mama contralateral, embora não tenha sido vista nenhuma diferença significativa na sobrevida global. O perfil de toxicidade dos IAs também é diferente, tornando-os úteis para mulheres que gostariam de evitar os efeitos colaterais relacionados ao tamoxifeno. Comparado com o tamoxifeno, o uso de IAs confere um risco menor de câncer endometrial, eventos tromboembólicos venosos e fogachos. Contudo, IAs são associados a um risco mais alto de distúrbios musculoesqueléticos, osteoporose e eventos cardíacos quando comparados ao tamoxifeno. Os IAs não são usados em pacientes na pré-menopausa porque o *feedback* de estrogênio reduzido no hipotálamo resulta em um aumento na liberação de gonadotrofina, que paradoxalmente estimula o ovário a produzir mais aromatase e substrato de androgênio.

B. Quimioterapia

A quimioterapia citotóxica é comumente oferecida para mulheres como tratamento adjuvante para câncer de mama em estágio inicial e localmente avançado. O objetivo da quimioterapia adjuvante é eliminar metástases microscópicas ocultas que são muitas vezes responsáveis por recidivas tardias. A quimioterapia citotóxica oferece benefícios para muitas pacientes com câncer de mama inicial e para a maioria das pacientes com câncer de mama localmente avançado, embora a magnitude do benefício seja mais pronunciada em pacientes na pré-menopausa e positivas para nódulos. A quimioterapia citotóxica também é considerada por muitos como o padrão de cuidado para pacientes com tumores negativos para RE que são candidatas à terapia sistêmica adjuvante devido aos indicadores prognósticos adversos como tamanho do tumor superior a 1 cm, linfonodos positivos e doença de alto grau.

O benefício de adicionar quimioterapia à terapia endócrina para pacientes com tumores positivos para RE é mais controverso, especialmente para pacientes com linfonodos negativos. O ensaio de escore de recidiva do gene Oncotype DX 21 é uma ferramenta potencialmente útil que pode ajudar a prognosticar pacientes com tumores positivos para RE e negativos para nódulos que possuem o risco mais baixo de recidiva distante, suficiente para justificar a eliminação de quimioterapia.

A poliquimioterapia (com dois agentes ou mais) é superior à quimioterapia de agente único. A duração de 3 a 6 meses ou 4 a 6 ciclos parece oferecer benefício favorável sem submeter a paciente à toxicidade indevida associada ao tratamento mais prolongado, que acrescenta pouco benefício quanto ao resultado global.

A quimioterapia citotóxica com um esquema baseado em antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina) é favorecida, porque uma melhora pequena, porém estatisticamente significativa na sobrevida, foi demonstrada em comparação com esquemas contendo não antraciclina. A toxicidade cardíaca causada por antraciclina não é considerada prejudicial em mulheres sem doença cardíaca importante, mas ocorre em 1% dos casos ou menos. Vários estudos também demonstraram uma vantagem de sobrevida para esquemas que incluem um taxano além de uma antraciclina, principalmente nos tumores com linfonodos positivos e em outros tumores de alto risco. Alterações no esquema de dose (p. ex., esquemas "dose-densos") também oferecem vantagens sobre outras combinações e administrações de quimioterapia para populações de pacientes bem-definidas. Conforme previamente mencionado, vários estudos mostraram que a adição de trastuzumabe oferece uma vantagem de sobrevida global e livre de recidiva em todos, exceto nos tumores positivos para HER2 mais favoráveis à custa de um pequeno mas significativo aumento nos eventos cardíacos, principalmente para pacientes que recebem um esquema contendo antraciclina. Contudo, dados emergentes sugerem a equivalência de combinações baseadas em taxano com trastuzumabe e aquelas combinações contendo antraciclina com menos toxicidade cardíaca. A escolha de quimioterapia adjuvante é complexa. O oncologista deve considerar tumores múltiplos e características da paciente e individualizar o tratamento para pacientes com câncer de mama.

Várias áreas relativas à quimioterapia têm gerado interesse considerável, mas faltam evidências conclusivas. Por exemplo, a quimioterapia de alta dose com salvação da medula óssea ou de célula-tronco não é recomendada. Não há evidência de que esquemas de alta dose são superiores à poliquimioterapia de dose-padrão. O suporte de célula-tronco ou o transplante de medula óssea deve ser oferecido apenas no protocolo. Uma investigação adicional também é necessária para esclarecer o papel de outros agentes biológicos e esquemas de dosagem. Os estudos precisam envolver mais pacientes com idades acima de 70 anos para avaliar os benefícios e as toxicidades da quimioterapia adjuvante nessa população. Por fim, estudos projetados para medir a qualidade de vida precisam ser feitos para colocar a questão dos benefícios *versus* da toxicidade das terapias adjuvantes no contexto.

O uso de terapia sistêmica antes da cirurgia tornou-se a base da terapia para pacientes com câncer de mama localmente avançado ou inflamatório, mas está sendo cada vez mais oferecido para pacientes com câncer de mama em estágio inicial para facilitar a TCM em vez de mastectomia.

► Cuidado de acompanhamento

Após o tratamento primário, as pacientes com câncer de mama devem ser acompanhadas durante toda a vida por causa da história natural insidiosa e longa da doença. Os objetivos do acompanhamento rigoroso do câncer de mama são detectar recidivas e câncer primário após o tratamento na mama ipsilateral e detectar novos cânceres na mama contralateral. Acredita-se que o risco de um segundo câncer primário na mama contralateral de uma paciente com uma história de câncer de mama seja basicamente 0,5 a 1% por ano. Embora não existam orientações universalmente aceitas, várias conferências de consenso foram realizadas

para estabelecer recomendações. Após o término do tratamento, recomenda-se que a paciente se submeta a um exame físico a cada quatro meses durante os dois primeiros anos, depois a cada seis meses até o quinto ano e depois disso, anualmente. Uma mamografia deve ser obtida anualmente para todas as pacientes e não menos de seis meses após o término da radioterapia. Para pacientes que receberam irradiação, uma radiografia do tórax também é obtida anualmente. Testes laboratoriais de rotina incluindo hemograma, perfil químico e testes de função hepática podem ser solicitados anualmente, em especial se a paciente recebeu quimioterapia, ou outros, conforme necessário. Não há indicação para cintilografias ósseas de rotina ou exames de imagem adicionais a menos que a paciente seja sintomática ou haja suspeita clínica de uma anormalidade. As pacientes que tomam tamoxifeno devem fazer exames pélvicos anuais e devem ser aconselhadas a relatar qualquer sangramento vaginal irregular. Pacientes em uso de IAs precisam de estudos periódicos de densidade óssea e perfis lipídicos para avaliar seus fatores de risco cardiovasculares.

A. Recidiva local

O desenvolvimento de recidiva local correlaciona-se com o estágio e o tamanho do tumor, bem como com a presença e o número de linfonodos axilares positivos, estado da margem, grau nuclear e tipo histológico. O tempo médio para recidiva é aproximadamente quatro anos, com um risco de 1 a 2% por ano para os primeiros cinco anos e um risco de 1% por ano depois disso. Contudo, ocorrem falhas tardias ocorrendo 15 a 20 anos ou mais após o tratamento. O risco de recidiva local após TCM ou MRM é geralmente inferior a 15% 20 anos após o tratamento. Linfonodos axilares positivos são prognósticos para insuficiência local na parede torácica após MRM, mas não são prognósticos para uma insuficiência local após TCM.

O tratamento de recidivas locais depende da terapia local inicial. Na mama, insuficiências após TCM podem ser tratadas com mastectomia de salvação com taxas de salvação de aproximadamente 50%. Em geral, não há diferença na sobrevida global para uma recidiva da mama isolada tratada com sucesso por mastectomia de salvação. Insuficiências de nódulos são mais funestas. Insuficiências axilares possuem aproximadamente 50% de sobrevida livre de doença de 3 a 5 anos e insuficiências supraclaviculares possuem 0 a 20% de sobrevida livre de doença de três anos. Todas as anormalidades da parede torácica devem ser submetidas a biópsia para descartar recidiva e removidas com uma excisão local ampla se possível. As terapias de salvação adjuvantes como radioterapia, quimioterapia citotóxica e terapia hormonal também podem ser instituídas.

Recidiva local pode sinalizar a presença de doença disseminada e é uma indicação para cintilografias ósseas e exames hepáticos, radiografia posteroanterior e lateral do tórax e outros exames conforme necessário para buscar evidência de metástases distantes. Quando não há evidência de metástases além da parede torácica e dos nódulos regionais, pode-se realizar irradiação radical para cura e excisão local completa. Muitas pacientes com tumores localmente recorrentes desenvolverão metástases distantes dentro de dois anos. Por essa razão, muitos médicos utilizam terapia sistêmica para tratamento de pacientes com recidiva local.

B. Edema do braço

Linfedema do braço é uma complicação importante e muitas vezes temida do tratamento do câncer de mama. O linfedema ocorre como resultado de ruptura linfática e lesão causada principalmente por modalidades de tratamento local como cirurgia e radioterapia. Embora cada uma dessas modalidades carregue seu próprio risco em relação ao edema de braço, uma abordagem de modalidade combinada aumenta mais esse risco. Com dissecação típica de linfonodo axilar de nível I/II e radioterapia, o risco de linfedema é inferior a 10%, aproximadamente. Esse risco aproximou-se de 30% com dissecação de nível III mais agressiva que era comumente realizada no passado. As taxas de linfedema clinicamente significativo — isto é, edema que afeta função e não é meramente detectável com ferramentas de mensuração sofisticadas — são em geral consideradas muito baixas. Com o advento de BLNS, espera-se que as taxas de linfedema continuem melhorando.

Edema tardio ou secundário do braço pode se desenvolver anos após MRM, como resultado de recidiva axilar ou de infecção na mão ou no braço, com obliteração dos canais linfáticos. Curiosamente, muitas vezes não há evento iniciante visível causando edema tardio de braço em uma paciente com história de tratamento de câncer de mama.

C. Reconstrução da mama

A reconstrução da mama, com a implantação de uma prótese ou tecido autólogo tal como retalho miocutâneo do reto do abdome e do transversos (MRAT), é hoje comumente oferecida após mastectomia e pode ser muitas vezes realizada imediatamente após a cirurgia. Portanto, a reconstrução deve ser discutida com as pacientes antes da mastectomia e não é um obstáculo para o diagnóstico de câncer recorrente.

► Prognóstico

O estágio do câncer de mama é o único indicador mais confiável do prognóstico. As pacientes com doença localizada na mama e sem evidência de disseminação regional após exame microscópico dos linfonodos possuem o prognóstico mais favorável. REs e RPs parecem ser variáveis prognósticas importantes porque as pacientes com tumores negativos para receptores hormonais e sem evidência de metástases para os linfonodos axilares possuem uma taxa de recidiva muito mais alta do que as pacientes com tumores positivos para receptores hormonais e sem metástases regionais. O subtipo histológico do câncer de mama (p. ex., medular, lobular, comedão) parece ter pouca importância no prognóstico uma vez que esses tumores são verdadeiramente invasivos.

Muitas pacientes que desenvolvem câncer de mama por fim morrerão de câncer de mama. A taxa de mortalidade de pacientes com câncer de mama excede aquela dos controles normais combinados por idade em quase 20 anos. Consequentemente, as taxas de mortalidade são iguais, embora as mortes que ocorrem entre as pacientes com câncer de mama são muitas vezes diretamente o resultado do tumor. Estatísticas de cinco anos não refletem com precisão o resultado final do tratamento.

Quando o câncer é localizado na mama, sem evidência de disseminação regional após exame patológico, a taxa de cura clínica com métodos de tratamento mais aceitos é de 75 a 80%. Exceções podem estar relacionadas ao conteúdo de receptor hormonal do tumor, tamanho do tumor, resistência do hospedeiro ou doença associada. Os pacientes com pequenos tumores positivos para RE e RP e sem evidência de disseminação axilar provavelmente possuem uma taxa de sobrevida de cinco anos de quase 90%. Quando os linfonodos axilares são envolvidos com o tumor, a taxa de sobrevida cai para 50 a 60% em cinco anos e provavelmente para menos de 25% em 10 anos. Em geral, o câncer de mama parece ser um pouco mais agressivo em mulheres mais jovens do que em mulheres mais velhas, o que pode estar relacionado ao fato de que relativamente menos mulheres jovens possuem tumores positivos para RE.

TRATAMENTO PALIATIVO DE CÂNCER DE MAMA RECORRENTE E METASTÁTICO

Essa seção discute o tratamento paliativo de doença disseminada incurável por cirurgia (estágio IV).

► Terapia local

Os pacientes com câncer de mama metastático não têm probabilidade de cura da doença e, para muitas, os objetivos de cuidado mudam de cura para palição, controle de sintomas e melhora na qualidade de vida. Em geral, terapia local, tal como radioterapia paliativa ou cirurgia quando tecnicamente possível, deve ser reservada para pacientes a fim de controlar seus sintomas e minimizar o risco de complicações. Como parte do tratamento com múltiplas modalidades, a cirurgia para pacientes com câncer de mama metastático deve ser reservada para pacientes com bom desempenho físico, mínimo envolvimento de órgão, intervalo livre de doença prolongado ou crescimento indolor da doença quando a probabilidade de atingir ressecção completa do tumor ou da metástase é aceitável. Um subconjunto dessas pacientes pode atingir sobrevida de longo prazo como resultado da cirurgia, embora estejam faltando dados que confirmem isso. A irradiação paliativa também tem valor no tratamento de determinadas metástases ósseas ou de tecidos moles para controlar a dor ou evitar fratura patológica. A radioterapia é especialmente útil no tratamento da metástase óssea isolada e de recidivas na parede torácica.

► Terapia hormonal

A doença disseminada pode responder à terapia endócrina prolongada tal como ablação ovariana ou administração de fármacos que bloqueiam os locais receptores de hormônios ou que bloqueiam a síntese ou a produção de hormônios. A manipulação hormonal é geralmente mais bem-sucedida em mulheres na pós-menopausa. Uma resposta favorável à manipulação hormonal ocorre em cerca de um terço das pacientes com câncer de mama metastático. Em pacientes cujos tumores contêm REs, a resposta é de aproximadamente 60% e talvez até 80% para pacientes cujos tumores contêm RPs também. Os

tumores negativos para REs e RPs possuem taxas de resposta à terapia hormonal de 10% ou menos.

Como a qualidade de vida durante uma remissão induzida por manipulação endócrina é em geral superior a uma remissão após quimioterapia citotóxica, pode ser melhor tentar manipulação endócrina como um tratamento sistêmico de primeira linha para recidiva do tumor ou palição. Contudo, é melhor abandonar a terapia endócrina em pacientes com metástases viscerais de crescimento rápido, nas quais um período de terapia ineficaz pode levar a um declínio significativo na função do órgão e no desempenho físico. Assim, a terapia endócrina de salvação é melhor reservada para pacientes com sintomas mínimos, sem envolvimento visceral e com tumores de crescimento lento.

Como uma regra geral, apenas um tipo de terapia sistêmica deve ser administrada a cada vez. A modalidade sistêmica pode ser fornecida em combinação com um tratamento local ou regional se lesões sintomáticas se desenvolverem. Por exemplo, pode ser necessário irradiar uma lesão destrutiva de osso de sustentação de peso enquanto a paciente está tomando um agente hormonal ou quimioterapia. O regime sistêmico paliativo deve ser alterado apenas se a doença estiver progredindo claramente, mas não se a doença parecer estável. Isso é especialmente importante para pacientes com metástases ósseas destrutivas, porque alterações menores no estado dessas lesões são difíceis de determinar radiograficamente. Um plano de tratamento que simultaneamente minimizaria a toxicidade e maximizaria os benefícios é muitas vezes mais bem atingido por manipulação hormonal.

A escolha da terapia endócrina depende do estado menopáusico da paciente. As mulheres dentro de um ano da data da última menstruação são consideradas estando na pré-menopausa, ao passo que as mulheres cuja menstruação cessou há mais de um ano geralmente são classificadas na pós-menopausa. No passado, ablação ovariana, em geral por ooforectomia cirúrgica bilateral ou radioterapia, era o método-padrão de manipulação hormonal utilizado em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama avançado. Contudo, mais tarde ficou mais claro que o tamoxifeno é igualmente eficaz e não tem os riscos concomitantes da ablação cirúrgica dos ovários. O tamoxifeno é recomendado como o tratamento de escolha para terapia hormonal na mulher na pré-menopausa com câncer de mama avançado. Para pacientes na pós-menopausa, IAs e tamoxifeno são a terapia de escolha inicial para câncer de mama metastático tratável por manipulação endócrina, e uma resposta favorável à terapia hormonal inicial com tamoxifeno é preditiva de futuras respostas às manobras hormonais.

O uso de IAs, que trabalham bloqueando a conversão de testosterona para estradiol e de androstenediona para estrogênio no córtex suprarrenal e no tecido periférico, incluindo os próprios cânceres de mama, é eficaz em pacientes na pós-menopausa.

Outros agentes hormonais foram considerados eficazes em pacientes na pré-menopausa. Os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) que agem na hipófise para eventualmente suprimir o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) e o eixo hipófise-ovariano, diminuindo assim a produção de estrogênio, têm sido

usados desde os anos 1980. Eles são uma alternativa à ooforectomia se utilizados sozinhos, ou podem ser combinados com tamoxifeno ou IAs.

Progestogênios, acetato de megestrol e acetato de medroxi-progesterona são agentes alternativos reservados principalmente para casos resistentes ao tamoxifeno e IAs.

► Quimioterapia

Fármacos citotóxicos devem ser considerados para o tratamento de câncer de mama metastático nos seguintes casos: (1) se metástases viscerais estiverem presentes (especialmente no cérebro ou disseminação pulmonar linfangítica), (2) se o tratamento hormonal fracassar ou a doença progredir após uma resposta inicial à manipulação hormonal, ou (3) se o tumor for negativo para RE e RP. Com taxas de resposta de 35 a 55% em muitas séries, os taxanos rapidamente encobrem as antraciclinas como os únicos agentes mais úteis no tratamento de câncer de mama metastático refratário aos hormônios. Onde a doxorubicina podia atingir taxas de resposta de 40 a 50%, em alguns estudos, os taxanos parecem oferecer uma pequena vantagem de sobrevida global. Além disso, eles são em geral bem tolerados com um perfil de efeito colateral aceitável. Questões sobre dosagem, esquema de administração e uso com outros agentes, contudo, ainda precisam ser respondidas minuciosamente.

A quimioterapia combinada usando múltiplos agentes é atraativa porque, teoricamente, o risco de resistência ao fármaco e de toxicidade cumulativa é diminuído. Quando comparada à terapia com doxorubicina de agente único, a quimioterapia de combinação fornece taxas de resposta mais altas e intervalos mais longos até a primeira progressão. Todavia, o uso de quimioterapia combinada nunca mostrou diminuição na resistência ao fármaco ou na toxicidade no câncer de mama. Quando a quimioterapia combinada foi comparada com terapia de taxano de agente único, embora as taxas de resposta fossem levemente mais baixas, as medidas de qualidade de vida foram mais altas para o agente único. Assim, um esquema de taxano de agente único ou de combinação contendo antraciclina é muitas vezes usado como um tratamento de primeira linha. O uso de quimioterapia citotóxica ou qualquer outra modalidade de tratamento sempre deve ser altamente individualizado, em especial no cenário paliativo.

► Terapia com bisfosfonato

O osso é o local mais comum de doença metastática na apresentação inicial e no momento da recidiva do câncer de mama. As metástases ósseas são muitas vezes detectadas com cintilografia óssea obtida no estadiamento de casos localmente avançados ou obtida por causa de suspeita clínica na paciente previamente tratada. A confirmação com radiografias simples, RM e/ou TC muitas vezes é necessária porque quase 10% das lesões líticas podem não ser detectadas com um exame de medicina nuclear. Esses outros estudos radiográficos também ajudam a delinear a extensão da doença metastática. Depois que as metástases ósseas são confirmadas, a terapia com bisfosfonato mostrou diminuir a dor e a taxa de eventos esqueléticos e as complicações relacionadas às metástases ósseas.

A terapia com bisfosfonato deve ser administrada com outros tratamentos sistêmicos paliativos como manipulação hormonal ou quimioterapia. Ele é dado de forma intravenosa a cada 3 a 4 semanas e continuado indefinidamente mesmo que estudos de longo prazo estejam faltando. Exames odontológicos regulares, monitoração laboratorial e creatinina, e função renal, bem como avaliação dos níveis de cálcio e de vitamina D, também são recomendados devido ao risco de osteonecrose da mandíbula, insuficiência renal e hipocalcemia associada com terapia prolongada.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712. PMID: 15082697.

Arisio R, Sapino A, Cassoni P, et al. What modifies the relation between tumour size and lymph node metastases in T1 breast carcinomas? *J Clin Pathol* 2000;53:846-850. PMID: 11127267.

Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial efficacy and safety update analysis. *Cancer*. 2003;98:1802-1810. PMID: 14584060.

Baxter N. Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 2001;164:1837-1846. PMID: 11450279.

Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784-1792. PMID: 16251534.

Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti I. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization For Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001;91:472-477. PMID: 11169928.

Bristol JJ, Buchholz TA. Inflammatory breast cancer: current concepts in local management. *Breast Dis* 2005;22:75-73. PMID: 16761358.

Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283-291. PMID: 15120665.

Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer* 2006;107:1448-1458. PMID: 16933329.

Chu KC, Anderson WF, Fritz A, Ries LA, Brawley OW. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptor and progesterone receptor status for eight racial/ethnic groups. *Cancer* 2001;92(1):37-45 PMID: 11443607.

Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized Trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439. PMID: 12668651.

Clarke M, Coates AS, Darby SC, et al. Adjuvant chemotherapy in estrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2008;371:29-40. PMID: 18177773.

Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106. PMID: 16360786.

Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factors status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 200;152:950-964. PMID: 11092437.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer a 96693 women without the disease. *Lancet* 2002;360:17-195. PMID: 12133652.

Dunstan CR, Felsenberg D, Siebel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:42-55. PMID: 17183355.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717. PMID: 15894097.

Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005;293:1245-1256. PMID: 15755947.

Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1035-1043. PMID: 16030301.

Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:96-111. PMID: 11208879.

Eubank WB, Mankoff DA. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med* 2005;35(2):84-99. PMID: 15765372.

Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast cancer and 101986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-1399. PMID: 11705483.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241. PMID: 12393820.

Fisher B, Digman J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than Five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 Randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-690. PMID: 11333290.

Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001;91(8 Suppl):1679-1687. PMID: 11309768.

Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004;33:43-55. PMID: 15075144.

Freedman GM, Fowble BL. Local recurrence after mastectomy of breast-conserving surgery and radiation. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:1561-1581. PMID: 11125941.

Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-970. PMID: 15342804.

Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23:276-292. PMID: 15637391.

- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-1329. PMID: 19535820.
- Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006;11:435-449. PMID: 16720843.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-5312. PMID: 17954709.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-977. PMID: 15342805.
- Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:347-360. PMID: 12204020.
- Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD005458. PMID: 19160225.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300. PMID: 20610543.
- Khan QJ, O'Dea AP, Dusing R, et al. Integrated FDG-PET/CT for initial staging of breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):558. [Abstract]
- Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000;7:636-642. PMID: 11034239.
- Kooistra BW, Wauters C, van de Ven S, Strobbe L. The diagnostic value of nipple discharge cytology in 618 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:573-577. PMID: 18986790.
- Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006;107:2127-2133. PMID: 16998937.
- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609. PMID: 16670385.
- Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Borgen PI, King TA. The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3369-3377. PMID: 17896158.
- Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ* 2001;164:1439-1444. PMID: 11387916.
- Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;143:362-379. PMID: 16144895.
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-737, W237-742. PMID: 19920273.
- Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-2826. PMID: 15591335.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108. PMID: 15761078.
- Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:15-20. PMID: 10674443.
- Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008;74:1385-1393. PMID: 18685574.
- Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2000;50:292-307. PMID: 11075239.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672. PMID: 16236737.
- Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20 year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126. PMID: 15657341.
- Randolph WM, Goodwin JS, Mahnken JD, Freeman JL. Regular mammography use is associated with elimination of age-related disparities in size and stage of breast cancer at diagnosis. *Ann Intern Med* 2002;137:783-790. PMID: 12435214.
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785. PMID: 18258986.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684. PMID: 16236738.
- Sakorafas GH, Tsiotou AG. Selection criteria for breast conservation in breast cancer. *Eur J Surg* 2000;166:835-846. PMID: 11097148.
- Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89. PMID: 17392385.
- Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am J Surg Pathol* 2003;27:836-841. PMID: 12766590.
- Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-614. PMID: 10649254.
- Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN, et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003;8:241-251. PMID: 12773746.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36. PMID: 17208639.
- Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast* 2007;16:503-512. PMID: 17509880.
- Tatsumi M, Cohade C, Mourtzikos KA, Fishman EK, Wahl RL. Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:254-262. PMID: 16258765.

Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-2757. PMID: 16382061.

Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, Potter JD, Robertson CA, Taplin SH. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 2004;291:827-835. PMID: 14970061.

Verkooijen HM. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002;99:853-859. PMID: 12115488.

Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grotz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patient. *Cancer* 2009;115:1631-1637. PMID: 19156913.

Gravidez normal e cuidado pré-natal

Helene B. Bernstein, MD, PhD
George VanBuren, MD

6

GRAVIDEZ NORMAL

A **gravidez** (gestação) é o processo fisiológico do desenvolvimento de um feto dentro do corpo materno. Vários termos são usados para definir o estágio de desenvolvimento da concepção humana e a duração da gravidez. Para fins obstétricos, a idade gestacional ou idade menstrual é o tempo decorrido desde o primeiro dia da data da última menstruação (DUM), que na realidade precede o tempo da fertilização do oócito. A idade gestacional é expressa em semanas completas. O início da gestação (baseado na DUM) é geralmente duas semanas antes da ovulação, presumindo um ciclo menstrual regular de 28 dias. O desenvolvimento ou idade fetal é a idade da concepção calculada a partir do momento da implantação, que ocorre de 4 a 6 dias após a ovulação ser completada. A idade gestacional menstrual é calculada em 280 dias ou 40 semanas completas. A data provável do parto (DPP) pode ser calculada adicionando-se 7 dias ao primeiro dia da data da última menstruação e subtraindo-se 3 meses mais um ano (regra de Naegele).

O período de gestação pode ser dividido em unidades de três meses ou em três trimestres. O primeiro trimestre pode ser subdividido em períodos embrionário e fetal. O período embrionário inicia no momento da fertilização (idade de desenvolvimento) ou das duas até das 10 semanas de idade gestacional. O período embrionário é o estágio no qual ocorre a organogênese do período de tempo durante o qual o embrião é mais sensível a teratôgenos. O final do período embrionário e o início do período fetal ocorre oito semanas após a fertilização (idade de desenvolvimento) ou 10 semanas após o início da data da última menstruação.

Definições

O termo **gesta** significa "gravidez"; gesta é o número de gestações que uma mulher teve, independentemente do desfecho. **Pari-**
dade é o número de partos, antes e após 20 semanas de gestação, e compreende quatro componentes:

1. Nascidos a termo
2. Nascimento pré-termo: ter dado luz a um bebê (vivo ou morto) pesando 500 g ou mais ou com 20 semanas completas

de gestação ou além deste período (com base na data da última menstruação)

3. Abortos: gestações terminando antes de 20 semanas, induzidas ou espontâneas
4. Crianças vivas

Quando o número de gestações e a paridade são calculados como parte da história obstétrica, nascimentos múltiplos são contabilizados como um evento de gravidez simples e cada bebê é incluído como parte da paridade total.

Nascido vivo é o parto de qualquer bebê (independentemente da idade gestacional) que demonstre evidência de vida (p. ex., batimento cardíaco, pulsação do cordão umbilical, movimento voluntário ou involuntário), independentemente de se o cordão umbilical foi cortado ou a placenta descolada. Um **lactente** é um humano nascido vivo a partir do momento do nascimento até a conclusão de 1 ano de vida (365 dias).

Um **bebê pré-termo** é definido como aquele nascido entre 20 e 37 semanas de gestação completas (259 dias). Um **bebê a termo** é aquele nascido entre 37 0/7 e 40 0/7 semanas de gestação (280 dias). No termo, feto geralmente pesa mais que 2.500 g. Dependendo de fatores maternos como obesidade e diabetes, volume de líquido amniótico e fatores genéticos e raciais, o bebê pode ser maior ou menor do que o esperado; portanto, o médico deve se basear em dados objetivos para determinar a maturidade fetal. A maturidade pulmonar fetal é presumida após a 39ª semana de gestação, mas pode ser verificada em uma idade gestacional inferior por meio da análise do líquido amniótico pela amniocentese.

Um **bebê pós-termo** é aquele nascido após 42 semanas de gestação (294 dias). Uma gravidez prolongada pode resultar em um bebê de tamanho excessivo com diminuição da capacidade placentária. Um bebê pós-maduro pode exibir mudanças cutâneas características, incluindo perda de gordura subcutânea, pele enrugada e pelos longos e finos nos braços. Predizer o final de uma gravidez é um problema difícil para os pré-natalistas. As taxas de mortalidade pré-natal aumentam à medida que a gestação avança após a data provável do parto (DPP) e aceleram agudamente após a 42ª semana de gestação. Não é incomum oferecer indução do trabalho de parto após as 41 semanas

completas de gestação ou sete dias após a data provável do parto (ver Cap. 14, em Complicações de Gravidez Tardia). A idade gestacional estimada pode ser determinada por métodos realizados posteriormente para determinar a idade fetal e a DPP.

O aumento da morbidade e da mortalidade pode estar associado com um **bebê macrossômico** ou um feto **grande para a idade gestacional** (GIG). Isso é definido como um feto com peso fetal estimado no 90º percentil ou acima dele em qualquer idade gestacional. A termo, aproximadamente 10% dos bebês recém-nascidos pesam mais de 4.000 g e 1,5% dos recém-nascidos pesam mais de 4.500 g. Deve-se suspeitar de crescimento fetal excessivo em mulheres com um feto macrossômico prévio ou naquelas com diabetes melito. Um **bebê com peso baixo ao nascimento** é qualquer nascido vivo com peso menor ou igual a 2.500 g. Um bebê com restrição de crescimento fetal é definido como aquele no 10º percentil ou abaixo deste em qualquer idade gestacional.

Usando uma nomenclatura baseada na duração da idade gestacional ou do peso fetal, um **aborto** é a expulsão ou extração de parte (incompleto) ou de toda (completo) da placenta ou membranas sem um feto identificado ou com um feto (vivo ou morto) pesando menos de 500 g ou com uma idade gestacional estimada de menos de 20 semanas completas ou 139 dias a partir da data da última menstruação, se o peso fetal for desconhecido.

A. Taxa de nascimento e taxa de fertilidade

A **taxa de nascimento** é definida como o número de nascidos vivos por uma população de 1.000. A **taxa de fertilidade** é expressa como o número de nascidos vivos por 1.000 mulheres com idade entre 15 e 44 anos (grupo populacional sexualmente ativo). A taxa de nascimento atual é de 13,83 por uma população de 1.000 em 2010, enquanto a taxa de fertilidade geral é de 66,7 por 1.000 mulheres com idade entre 15 e 44 anos.

B. Períodos neonatal e perinatal

O período **neonatal** é definido a partir do nascimento até o 28º dia de vida; durante este intervalo, o bebê é designado como recém-nascido ou neonato. O **período perinatal** é o tempo a partir da 28ª semana de gestação até os primeiros sete dias de vida; isso também inclui o período fetal final e o neonatal inicial.

A **taxa de mortalidade pré-natal** é a soma das mortes fetais tardias mais as mortes neonatais precoces (morte nos primeiros sete dias de vida). A **taxa de mortalidade neonatal** (TMN) é a morte ocorrida entre o nascimento até o 28º dia de vida. A TMN é calculada por meio do número de mortes neonatais durante um ano, dividido pelo número de nascidos vivos durante o mesmo ano, expresso por 1.000 nascidos vivos.



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ O diagnóstico é feito com base na amenorreia e em um teste de gravidez positivo.
- ▶ É crucial diagnosticar a gravidez o mais cedo possível a fim de iniciar o cuidado pré-natal apropriado, evitar exposição a teratogênicos (um agente que pode causar um efeito nocivo ao feto) e diagnosticar gestações não viáveis ou ectópicas.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Uma série de sinais e sintomas clínicos pode presumivelmente indicar gravidez.

1. Amenorreia — Cessação da menstruação é causada por hormônios (estrogênio e progesterona) produzidos pelo corpo lúteo. A interrupção abrupta da menstruação em uma mulher saudável em idade reprodutiva com ciclos regulares é altamente sugestiva de gravidez.

2. Náusea e vômito — Este é um sintoma comum (em 50% das gestações) que começa bem cedo, logo na segunda semana gestacional, e normalmente se resolve entre 13 e 16 semanas de gestação. A hiperêmese gravídica é uma forma extrema de náusea e vômito e é caracterizada por desidratação, perda de peso (acima de 5%) e cetonúria. Em casos extremos de hiperêmese gravídica, hospitalização, terapia intravenosa, antieméticos e, se necessário, nutrição parenteral são oferecidos. Náusea e vômito sem complicações são tratados com pequenas refeições em intervalos frequentes, uma alimentação seca e apoio emocional (Ver Cap. 29 em Distúrbios Gestacionais na Gravidez para maior discussão).

3. Mudanças na mama

A. MASTODINIA — A sensibilidade nas mamas pode variar de formigamento a dor causada por mudanças hormonais afetando o ducto mamário e o sistema alveolar.

B. INGURGITAMENTO MAMÁRIO — O ingurgitamento mamário e as proeminências venosas periareolares também são observados cedo na gravidez, especialmente em pacientes primíparas. Os **tubérculos de Montgomery** são a porção das glândulas areolares visíveis na superfície da pele. Estes tubérculos podem estar mais acentuados durante a gravidez secundários às mudanças hormonais que ocorrem tão cedo quanto 6 a 8 semanas de gestação.

C. SECREÇÃO DE COLOSTRO — A produção de proteína e de anticorpos pode ocorrer durante a gravidez desde a 16ª semana de gestação. Esta secreção não está associada com parto pré-termo.

D. DESENVOLVIMENTO DE TECIDO MAMÁRIO SECUNDÁRIO — O desenvolvimento de tecido mamário secundário pode ocorrer ao longo de toda a linha mamária. Pode ocorrer hipertrofia

American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal Macrosomia. ACOG Practice Bulletin N° 22. *Obstet Gynecol* 2000;96.

Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. http://www.cdc.gov/nchs/data_access/Vitalstatsonline.htm#Downloadable. Accessed January, 10, 2011.

do tecido mamário secundário na axila e causar uma massa sintomática.

4. Movimento fetal — A percepção inicial do movimento fetal ocorre entre 18 a 20 semanas de gestação em pacientes primíparas e desde a 14ª semana de gestação em pacientes múltiparas. A percepção materna do movimento é chamada de **aceleração**, mas este não é um sinal de confiança da gravidez.

5. Aumento da temperatura corporal basal — A progesterona produz um aumento de 0,5°F na temperatura corporal basal, que persiste após o atraso menstrual. O aumento na temperatura ocorre dentro da fase lútea do ciclo.

6. Mudanças na pele

A. CLOASMA — A máscara da gravidez é um escurecimento cutâneo da testa, ponte do nariz ou ossos da bochecha. Esta mudança associada à gravidez é ligada à predisposição genética e geralmente ocorre após 16 semanas de gestação. O cloasma (ou melasma) é exacerbado pela luz do sol.

B. LINHA NIGRA — O hormônio estimulador dos melanócitos aumenta, causando escurecimento dos mamilos e linha média que estende-se do umbigo até o púbis (linha nigra). Esta mudança de pele é geneticamente baseada; a pele clareia levemente após o parto.

C. ESTRIAS — As marcas de estrias nas mamas e abdome aparecem como cicatrizes irregulares. As estrias aparecem no final da gravidez e são causadas pela ruptura do colágeno.

D. TELANGECTASIA ARACNIFORME — Estas são lesões cutâneas comuns da gravidez que resultam do elevado nível de estrogênio plasmático. As lesões cutâneas vasculares estreladas bem como o eritema palmar podem ser observados na gravidez e também ocorrem em pacientes com insuficiência hepática.

7. Mudanças nos órgãos pélvicos

A. SINAL DE CHADWICK — A congestão da vasculatura pélvica causa coloração violácea da vagina e da cérvice. Este é um sinal de presença de gravidez.

B. SINAL DE HEGAR — Há alargamento e amolecimento do corpo ou do istmo do útero. Isto ocorre com 6 a 8 semanas de idade menstrual ou idade gestacional. O estrogênio e a progesterona causam aumento do amolecimento cervical e dilatação do orifício cervical externo.

C. LEUCORREIA — Há um aumento na secreção vaginal, contendo células epiteliais e muco cervical, secundário às mudanças hormonais.

D. LIGAMENTOS PÉLVICOS — Há um relaxamento do sacroilíaco e da sínfise púbica durante a gravidez. O relaxamento é acentuado na sínfise pélvica.

E. AUMENTO ABDOMINAL — Há um aumento abdominal progressivo com crescimento do útero durante a gravidez. De 18 a 34 semanas há uma boa correlação entre a medida da altura uterina em centímetros e a idade gestacional em semanas.

F. CONTRAÇÕES UTERINAS — Contrações uterinas indolores (**contrações de Braxton Hick**) são percebidas como enrijecimento ou pressão. Elas geralmente começam com uma frequência de aproximadamente 8 semanas de gestação e aumentam em regularidade com o avanço da idade gestacional. Estas contrações geralmente desaparecem com o caminhar ou exercício, enquanto as verdadeiras contrações do trabalho de parto se tornam mais intensas.

▶ Diagnóstico

A. Batimentos cardíacos fetais

Batimentos cardíacos fetais (BCF) são detectáveis por Doppler manual (após 10 semanas de gestação) ou por fetoscópio (após 18 a 20 semanas de gestação). O batimento cardíaco normal é 110 a 160 batidas por minuto, com uma frequência cardíaca fetal mais alta observada no início da gravidez.

B. Tamanho uterino/Palpação fetal

O tamanho uterino pode ser usado para diagnosticar a gravidez secundária ao aumento uterino. Com o avanço da gestação, o feto pode ser apalpado através da parede abdominal materna (após 22 semanas) e a posição pode ser determinada pelas manobras de Leopold.

C. Estudos de imagem

A ultrassonografia é um dos auxílios técnicos mais úteis no diagnóstico e no monitoramento da gravidez. A atividade cardíaca é discernível com 5 a 6 semanas via transvaginal, o broto dos membros com 7 a 8 semanas e os movimentos dos dedos e dos membros com 9 a 10 semanas. No final do período embrionário (10 semanas pela DUM) o embrião tem uma aparência humana. A idade gestacional pode ser determinada pelo comprimento craniocaudal entre a sexta e a 13ª semana gestacional, com uma margem de erro de aproximadamente 8% ou 3 a 5 dias.

D. Testes de gravidez

Sensíveis, os testes de gravidez iniciais, medem as mudanças nos níveis da gonadotrofina coriônica humana (hCG). Há um pequeno grau de reatividade cruzada entre o hormônio luteinizante, o hormônio folículo estimulante e a tireotrofina que compartilham todos uma subunidade α com o hCG. A subunidade β do hCG é produzida pelo sinciotrofoblasto oito dias após a fertilização e pode ser detectada no soro materno 8 a 11 dias após a concepção ou 21 a 22 dias após a DUM. Os níveis de β -hCG atingem o pico em 10 a 12 semanas de gestação e diminuem após. A meia-vida do hCG é de 1,5 dias. Em geral, os níveis plasmáticos e urinários retornam ao normal (menos de 5 mIU/mL) 21 a 24 dias após o parto ou após uma perda fetal.

1. Teste de farmácia — O hCG é um teste qualitativo que é feito na primeira amostra de urina matinal. Um teste positivo geralmente é indicado por uma mudança de cor. Como a precisão do teste de farmácia depende da técnica e da interpretação, ele deve sempre ser repetido no consultório.

2. Teste de gravidez de urina — Uma amostra de anticorpo reconhecendo a subunidade de β -hCG é o teste laboratorial inicial feito no consultório para diagnosticar a gravidez. O teste é confiável, rápido (1 a 5 minutos) e barato, com um limiar de teste positivo entre 5 e 50 mIU/mL, caracterizado por uma mudança de cor. Este é o método mais comum para confirmar a gravidez.

3. Teste de gravidez do soro — O β -hCG pode ser detectado dentro de sete dias após a concepção ou a uma idade menstrual de 21 dias de gestação. O limiar para um teste positivo pode ser tão baixo quanto 2 a 4 mIU/mL. Testes quantitativos em série de β -hCG são usados para avaliar ameaça de aborto, gravidez ectópica ou uma gravidez molar.

DETERMINAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL

A DPP (data provável do parto) e a idade gestacional devem ser estabelecidas com base na DUM e na regra de Naegele. Parâmetros clínicos, abordados posteriormente, devem ser usados como um adjunto para confirmar ou estabelecer a data quando necessário.

► Calendário de gravidez ou calculadora

Normalmente, a gravidez humana dura 280 dias ou 40 semanas (nove meses calendários ou 10 meses lunares) a partir da DUM. Isso também pode ser calculado como 266 dias ou 38 semanas da última ovulação em um ciclo normal de 28 dias. O método mais fácil de determinar a idade gestacional é com um calendário de gravidez ou calculadora. A DPP pode ser determinada matematicamente usando a regra de Naegele: subtrair três meses do mês da DUM e adicionar sete ao primeiro dia da DUM. Exemplo: com uma DUM de 14 de julho, a DPP é 21 de abril.

PARAMÊTROS CLÍNICOS

► Ultrassonografia

A ultrassonografia é rotineiramente usada para determinar viabilidade, estimar a idade gestacional, rastrear para aneuploidias e avaliar a anatomia e o bem-estar fetal. De 13 a 20 semanas, o parâmetro mais preciso para a avaliação da idade gestacional é o diâmetro biparietal, embora esta medida seja muitas vezes usada em conjunto com a circunferência craniana, circunferência abdominal e comprimento do fêmur com uma margem de erro (secundária à medida) de 8% ou aproximadamente sete dias. Após a 24ª semana de gestação, a precisão da ultrassonografia para estimar a idade gestacional diminui e é mais bem usada para avaliar o crescimento ou o peso fetal estimado.

As indicações para a ultrassonografia são as seguintes:

1. Datação da idade gestacional.
2. Avaliação de aneuploidias — Abordada na seção Rastreamento (posterior).

3. Verificação anatômica — uma avaliação anatômica detalhada pode ser feita desde a 16ª a 18ª semana de gestação.
4. Avaliação do comprimento cervical.
5. O bem-estar fetal pode ser monitorado por ultrassonografia usando o perfil biofísico fetal.

► Tamanho uterino

Um exame de primeiro trimestre inicial geralmente se correlaciona bem com a idade gestacional estimada. O útero é palpável na sínfise púbica com oito semanas. Em 12 semanas, o útero se torna um órgão anormal e com 16 semanas, ele geralmente está no ponto médio entre a sínfise púbica e a cicatriz umbilical. Entre 18 e 34 semanas de gestação o tamanho do útero ou altura uterina é medido em centímetros da sínfise púbica até a borda superior do corpo uterino e a medida se correlaciona bem com a idade gestacional em semanas (Fig. 6-1). O útero é palpável a 20 semanas na cicatriz umbilical. Após 36 semanas, a altura uterina pode diminuir à medida que a cabeça fetal desce para a pelve.

► Aceleração

A percepção materna do movimento fetal ocorre entre 18 e 20 semanas na paciente primípara e de 14 a 18 semanas na multipara. O movimento fetal percebido, ou aceleração, é muitas vezes descrito como um movimento igual a uma borboleta ao invés de um chute.

► Batimentos cardíacos fetais

Os BCF podem ser ouvidos por um fetoscópio com 18 a 20 semanas de gestação e por sonar com Doppler desde as 10 semanas de gestação.

PERDA DA GRAVIDEZ

► Precoce

A. Diagnóstico

O padrão-ouro para o diagnóstico da perda gestacional precoce é a ultrassonografia. O diagnóstico definitivo requer o reconhecimento de um feto sem atividade cardíaca.

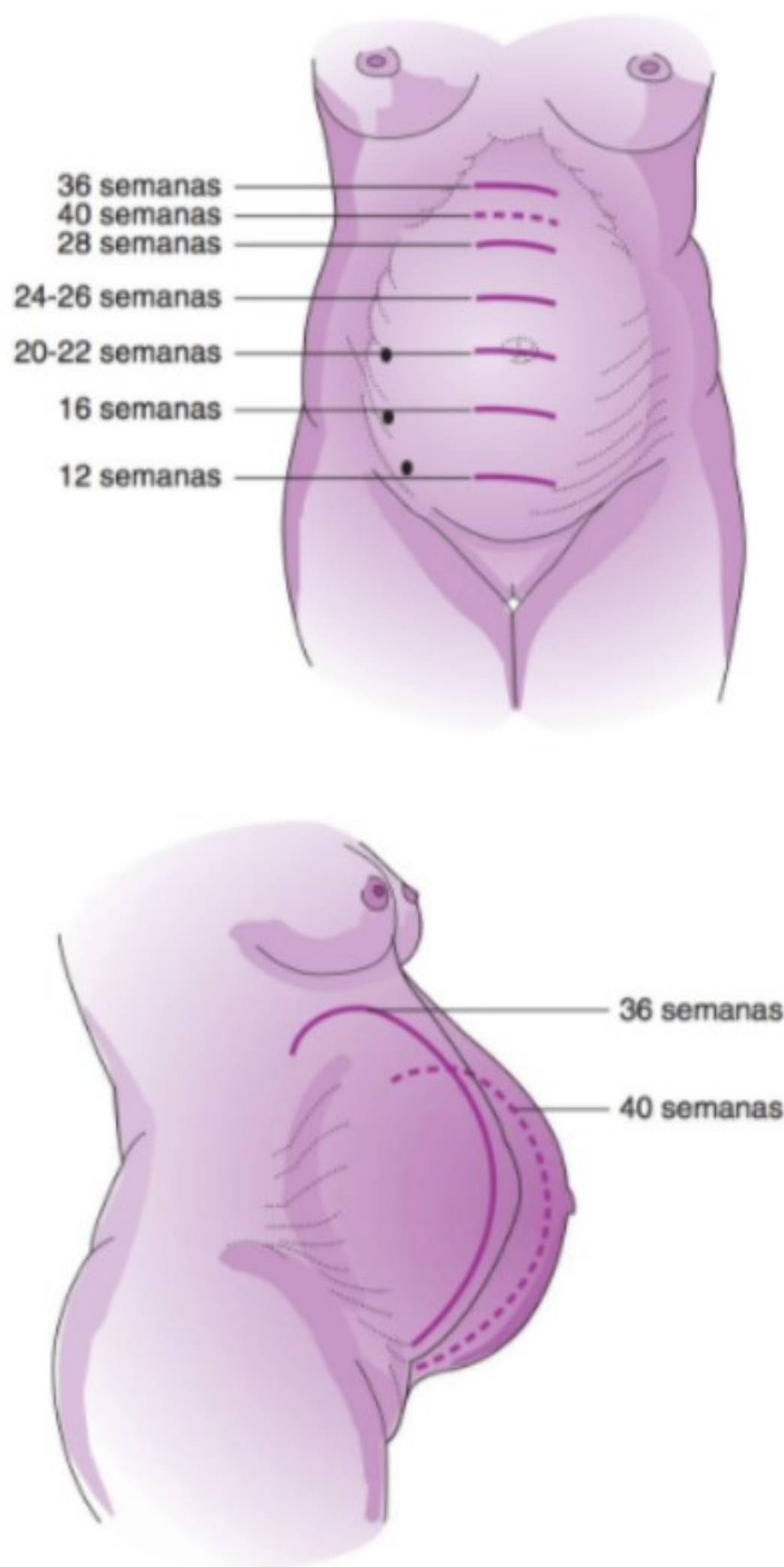
B. Achados laboratoriais

Em casos em que os achados de ultrassonografia são duvidosos, as medidas em série dos níveis de β -hCG do soro que não conseguem demonstrar um aumento apropriado são úteis.

► Tardio

C. Sinais e sintomas

No final da gravidez, o primeiro sinal de morte fetal é geralmente a ausência de movimento fetal observado pela mãe.



▲ **Figura 6-1** Altura uterina em vários momentos durante a gravidez.

D. Diagnóstico

Se os BCF não podem ser reconhecidos, a ultrassonografia em tempo real é praticamente 100% precisa na descrição da ausência de movimento cardíaco fetal.

E. Complicações

A coagulação intravascular disseminada é uma rara sequela que ocorre após uma morte fetal intrauterina (MFIU). Os estudos de coagulação podem ser iniciados duas semanas após a morte de um gêmeo e o parto pode ser realizado se os níveis de fibrinogênio sérico em série caírem para menos de 200 mg/dL. Em uma

MFIU de gestação única, os estudos de coagulação incluindo fibrinogênio são feitos imediatamente após a realização do diagnóstico e o parto é prontamente iniciado.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Ultrasonography in Pregnancy. ACOG Practice Bulletin N° 101. *Obstet Gynecol* 2009;113:451–461. PMID: 19155920.

Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340–1348. PMID: 11560539.

Wilcox AJ, Baird DD, Dunson D, McChesney R, Weinberg CR. Natural limits of pregnancy testing in relation to the expected menstrual period. *JAMA* 2001;286:1759–1761. PMID: 11594902.

CUIDADO PRÉ-NATAL

A gravidez é um processo fisiológico normal; contudo, as complicações que aumentam a mortalidade ou a morbidade para a mãe e/ou feto ocorrem em 5 a 20% das gestações. Nosso atual sistema de cuidado pré-natal concentra-se na prevenção.

O cuidado pré-natal deve estar familiarizado com as mudanças normais da gravidez e as possíveis alterações patológicas que podem ocorrer, de modo que as medidas terapêuticas possam ser iniciadas para reduzir quaisquer riscos à mãe e ao feto. O propósito do cuidado pré-natal é garantir, sempre que possível, um desfecho bem-sucedido da gravidez incluindo o parto de um feto vivo, saudável. Está provado que as mães que recebem o cuidado pré-natal têm menor risco de complicações, e um dos principais objetivos do cuidado pré-natal é a identificação e o tratamento especial da paciente de alto risco; aquela cuja gravidez, devido a algum fator em sua história médica ou a um aspecto que se desenvolve durante a gravidez, é provável que tenha um desfecho desfavorável.

Idealmente, uma mulher que planeja engravidar deve passar por uma avaliação médica antes da concepção; isso permite que o médico determine se quaisquer fatores de risco complicarão a gravidez no contexto de uma história e exame físico completos, junto com estudos laboratoriais pré-natais. Durante a avaliação médica, os riscos do consumo de cigarros, álcool e drogas e exposição a teratógenos conhecidos são abordados. Orientações sobre nutrição, exercício e vitaminas podem ser fornecidas antes da gravidez. Por exemplo, ácido fólico ingerido três meses antes da concepção pode ser benéfico na diminuição da incidência de defeitos do tubo neural abertos e anomalias cardíacas.

A maioria das mulheres não tem uma avaliação pré-concepcional e a primeira consulta pré-natal pode ser programada bem no primeiro trimestre e ocasionalmente no segundo ou terceiro. Fatores para retardar o cuidado médico devem ser revistos com o paciente e quaisquer barreiras — sociais, financeiras ou culturais — podem ser discutidas para a gestação atual e futuras.

PRIMEIRA VISITA AO CONSULTÓRIO

O objetivo da primeira visita ao consultório é identificar qualquer fator de risco que influencie a mãe e/ou o feto. Um plano

de cuidado para uma gravidez de alto risco pode ser estabelecido na primeira consulta pré-natal, incluindo consultas pertinentes de subespecialistas.

► História

A. História obstétrica

A entrevista deve incluir uma discussão dos sintomas atuais; este também é o momento ideal para discutir quaisquer percepções sobre o parto (incluindo potenciais planos de nascimento) e o efeito da gravidez sobre a vida da paciente.

Os desfechos de todas as gestações anteriores fornecem uma substancial informação para a gravidez atual; as seguintes informações devem ser obtidas: duração da gestação, peso no nascimento, duração do trabalho de parto, tipo de parto, desfecho fetal/neonatal, anestesia e quaisquer complicações que ocorreram em gestações prévias, incluindo gestações terminadas antes da 20ª semana de gestação. Se uma cesariana foi realizada, um registro operatório especificando o tipo de incisão e qualquer complicação intraoperatória deve ser obtido.

B. História médica

A gravidez pode influenciar uma série de sistemas de órgãos maternos e condições preexistentes podem ser exacerbadas durante a gravidez. Muitos distúrbios cardiovasculares, gastrintestinais e endócrinos requerem avaliação e consulta cuidadosa independentemente dos efeitos sobre a mãe. Por exemplo, uma transfusão sanguínea prévia pode aumentar o risco de doença hemolítica do recém-nascido devido aos anticorpos maternos produzidos secundariamente a uma incompatibilidade de grupo sanguíneo menor. As condições médicas de particular relevância à gravidez incluem diabetes e outras doenças endócrinas, hipertensão, epilepsia e doenças autoimunes.

C. História cirúrgica

Uma história de cirurgia ginecológica, abdominal ou uterina prévia pode demandar uma cesariana. Além disso, uma história de cirurgia cervical, múltiplos abortos induzidos ou perdas fetais recorrentes podem sugerir incompetência cervical. As pacientes com cesariana prévia podem ser candidatas ao parto vaginal se forem adequadamente aconselhadas e atenderem as orientações estabelecidas.

D. História familiar

Uma história familiar de diabetes melito deve alertar o médico sobre o aumento no risco de diabetes gestacional, especialmente se a paciente tiver uma história de bebê grande ou defeito no nascimento anterior ou uma morte fetal inexplicada. O teste de glicose deve ser feito na consulta pré-natal inicial se houver uma forte suspeita de diabetes pré-gestacional não diagnosticada em vez de esperar até 24 a 28 semanas de gestação.

A consciência de distúrbios familiares também é importante no manejo da gravidez. Assim, uma breve análise genealógica de três gerações é útil. Testes de rastreamento antenatal estão

disponíveis para muitas doenças hereditárias. Uma história de gestação gemelar é importante, porque a gemelaridade dizigótica (poliovulação) pode ser um traço materno herdado.

E. História social

A história pré-natal deve incluir documentação sobre o uso de tabaco e álcool, qualquer contato com drogas intravenosas ou usuários de drogas ou outro uso de droga. Exposições (local de trabalho e outros diferentes) devem ser avaliadas.

► Exame físico

Um exame físico completo deve ser realizado na primeira consulta obstétrica ou pré-natal; o exame pélvico é de especial importância para o obstetra, a enfermeira, ou a parteira.

1. Pelve óssea — A configuração deve ser avaliada para determinar se a paciente corre risco de desproporção cefalopélvica, o que pode levar a um parto operatório. A pelvimetria tem sido em grande parte substituída, contudo, por uma avaliação clínica da pelve ("tentativa de parto").

A. ENTRADA PÉLVICA — O diâmetro anteroposterior ou conjugata diagonal pode ser estimado no momento do exame pélvico inicial. Para esta medida, os dedos indicador e médio são inseridos na vagina, o dedo médio atinge o promontório sacral e o tecido entre o indicador e o polegar do médico é pressionado contra a sínfise púbica da paciente. A distância entre a ponta do dedo do examinador e a pressão da sínfise púbica no polegar mede a conjugata diagonal; o diâmetro anterior da entrada pélvica é estimado subtraindo 1,5 cm da conjugata diagonal medida (Fig. 6-2).

B. PÉLVIS MÉDIA — O espaço pélvico médio pode ser estimado observando-se a proeminência e a proximidade das espinhas isquiáticas. Se as paredes da pelve convergem e se a curva do sacro é reta/rasa ou se as incisuras sacroisquiáticas estão estreitas, a pelve média pode ser inadequada para um parto vaginal.

C. SAÍDA PÉLVICA — Em contraste com a pelve média, a saída pélvica pode ser estimada pelo exame físico. A forma da saída pode ser determinada pela palpação dos ramos púbicos da sínfise para as tuberosidades isquiáticas com uma estimativa do ângulo dos ramos. Um ângulo subpúbico de menos de 90° sugere uma saída pélvica inadequada. Um cóccix proeminente diminui o diâmetro ânteroposterior da saída e posteriormente pode diminuir.

2. Útero — O útero pode ser usado para confirmar a idade gestacional na primeira metade da gravidez. À medida que o útero aumenta ele, torna-se globoso e muitas vezes gira para a direita.

3. Comprimento cervical — Uma mulher nulípara que não se submeteu a um parto vaginal terá o orifício cervical externo fechado. Uma paciente múltipara pode ter uma maior abertura ou dilatação do orifício cervical externo. O comprimento cervical médio pelo exame bimanual tem uma média entre 3 e 4 cm. As mulheres com a história prévia de parto pré-termo espontâneo podem realizar uma ultrassonografia transvaginal (UTV) durante o segundo trimestre para avaliar seu risco de parto pré-termo recorrente. Exames de UTV em série podem ser



▲ **Figura 6-2** Medida do conjugata diagonal (*conjugata diagonalis*) (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics e Gynecology*. 8th Ed. Los Altos, CA: Lange; 1983).

necessários se houver qualquer evidência de dilatação cervical ou encurtamento cervical na ultrassonografia inicial.

4. Exame anexial — Durante o exame pélvico, um exame bimanual é feito e o comprimento cervical e a avaliação de ambos os ovários (os anexos) pode ser feita.

► Testes laboratoriais

A. Testes sanguíneos iniciais

Na primeira consulta pré-natal, é executada uma série de testes de rastreamento, incluindo um hemograma completo (hemoglobina, hematócrito e plaquetas), grupo sanguíneo e tipagem Rh (ABO/Rh), rastreamento para anticorpos contra antígenos de grupo sanguíneo, VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ou RPR (*rapid plasma reagin*) para sífilis, antígeno de superfície da hepatite B e sorologia para detectar anticorpos contra rubéola e HIV. Mulheres com história de diabetes gestacional recebem um teste de tolerância à glicose (TTG) com ingestão oral de uma solução contendo 50 g de glicose. O nível de glicose venosa é verificado 1 hora após a ingestão de glicose.

B. Rastreamento e teste genético

1. Rastreamento — O rastreamento de primeiro trimestre usando uma combinação de medida de translucência nuchal fetal e análise no soro materno da proteína plasmática-A associada à gestação (PAPP-A) e β -hCG livre ou total é usada para rastrear trissomias (21, 18 e 13). A taxa de detecção de aneuploidias está entre

85 e 87% com uma taxa de falso-positivos de menos de 5%. Com o uso do rastreamento de primeiro trimestre, a α -fetoproteína (AFP) do soro materno deve ser extraída entre 15 a 18 semanas de gestação para rastrear defeitos de fechamento do tubo neural.

Para pacientes que desejam avaliação para aneuploidia que não receberam rastreamento do primeiro trimestre, um rastreamento quadrangular do soro materno é oferecido entre 15 e 20 semanas de gestação (idealmente 16 a 18 semanas) para rastrear defeitos do tubo neural e aneuploidias (anormalidades cromossômicas). As substâncias analisadas incluem β -hCG do soro, estriol não conjugado, AFP e inibina. A taxa de detecção do rastreamento quadrangular é entre 65 e 75% para as trissomias 21, 18 e 13 e entre 80 e 85% para defeitos de fechamento do tubo neural. A taxa falso positiva é de cerca de 5%.

Teste genético adicional inclui eletroforese de hemoglobina para rastrear hemoglobinopatias (incluindo risco de anemia falciforme) e avaliação de fibrose cística, que tem sido somado à avaliação pré-natal em muitas instituições.

2. Teste genético invasivo — O teste genético invasivo deve ser oferecido para todas as mulheres, especialmente aquelas que terão 35 anos de idade ou mais no momento do parto ou que têm uma história de linhagem anormal ou fatores de risco para doenças hereditárias. A biópsia de vilosidades coriônicas é feita entre a nona e a 13ª semana de gestação por técnica transabdominal ou transvaginal. A amniocentese é geralmente oferecida entre a 15ª e a 20ª semana de gestação. A taxa de complicação destes procedimentos é menor que 1% e a taxa de detecção para aneuploidia é maior que 99%.

C. Teste de urina

Na consulta pré-natal inicial, são realizadas a análise e a urocultura. Aproximadamente 2 a 12% das mulheres grávidas têm uma infecção assintomática do trato urinário. Se a contagem bacteriana é maior que $10^5/\text{mL}$, expressa como unidades formadoras de colônia (UFC) em uma amostra de urina, então o teste de sensibilidade aos antibióticos é realizado.

O teste para proteína urinária, glicose e cetonas é executado em cada consulta pré-natal. Proteinúria igual ou maior a 2+ em uma tira reagente padrão (que se correlaciona com mais de 300 mg/24 horas em uma coleta de urina programada) pode indicar doença renal ou o início de pré-eclâmpsia. A presença de glicosúria significa que o transporte de glicose para o rim excede a capacidade de transporte dos rins. Isso geralmente não tem significância clínica a menos que intolerância a carboidratos ou diabetes gestacional estejam presentes. Durante a gravidez em uma paciente sabidamente diabética, a presença de cetonas urinárias geralmente indica ingestão inadequada de carboidratos. Nesse caso, a alimentação da paciente deve ser reavaliada para garantir uma ingestão adequada de carboidratos.

D. Esfregaço de Papanicolaou (CP)

O rastreamento do câncer cervical é feito na consulta pré-natal inicial a menos que tenha havido um exame normal no ano anterior.

E. Teste tuberculínico

O teste tuberculínico (derivado da proteína purificada) é adequado para pacientes de alto risco.

F. Doenças sexualmente transmissíveis

1. Sífilis — Testes realizados na consulta pré-natal inicial como o VDRL e o RPR rastreiam de um modo sensível, porém não específico para *Treponema pallidum*. Um teste de anticorpo treponêmico (FTA-ABS [do inglês *treponemal antibody test*]) é usado para confirmar a infecção por sífilis após um exame de VDRL ou RPR positivo na ausência de infecção prévia confirmada. A penicilina é o tratamento de escolha na gravidez devido à capacidade do agente de cruzar a placenta e tratar o feto e a mãe. A eritromicina ou a ceftriaxona são tratamentos alternativos fora da gravidez, mas a penicilina é o tratamento de escolha para mulheres grávidas. Devido ao risco de falha no tratamento com agentes secundários e infecção por sífilis congênita, a dessensibilização à penicilina é indicada no contexto de alergia anafilática. Testes sorológicos mensais (VDRL ou RPR) são realizados para avaliar o sucesso do tratamento da sífilis. Estes testes podem permanecer positivos após o tratamento; contudo, sua titulação deve diminuir substancialmente. O FTA-ABS permanecerá positivo mesmo após o tratamento bem-sucedido.

2. Clamídia — O rastreamento consiste em uma sonda de DNA, que tem especificidade e sensibilidade de 90%. Uma amostra endocervical ou amostra de urina pode ser usada para diagnóstico de clamídia (CT). O agente de escolha é a azitromicina (dose oral

de 1 g). A amoxicilina (dose oral de 500 mg, três vezes ao dia, durante sete dias) é um tratamento alternativo. Um teste de cura é feito 2 a 3 semanas após a conclusão do tratamento. O rastreamento para gonorreia (GC) e CT é rotineiramente executado no momento da coleta do CP. Em uma população de alto risco, estas culturas são repetidas no terceiro trimestre (35 a 37 semanas de idade gestacional).

3. Gonorreia — A GC pode ser detectada por cultura do organismo no ágar de Thayer-Martin ou por sonda de DNA como parte de um GC/CT combinado. A GC pode ser transmitida ao bebê e causar lesão oftálmica. A infecção pode estar associada com trabalho de parto pré-termo, ruptura prematura das membranas pré-termo e infecção intraparto bem como pós-parto. O fármaco de escolha é a ceftriaxona (125 mg intramuscular [IM] dose única ou 1 g de modo intravenoso a cada 24 horas para doença disseminada) secundária às prevalentes cepas resistentes à penicilina. As pacientes com alergia à penicilina são tratadas com uma dose IM de 2 g de espectinomicina.

4. Vírus herpes simples — A cultura do tecido ou a reação em cadeia da polimerase de DNA são usadas para detectar infecções herpéticas ativas; a sorologia pode ser usada para avaliar uma história de exposição. Aciclovir oral é usado para surtos primários e recorrentes. O tratamento profilático a partir das 36 semanas de gestação para mulheres com herpes genital documentada e surtos recorrentes é recomendado para reduzir a chance de a paciente ter um surto ativo quando se apresentar em trabalho de parto. Os regimes comumente usados são aciclovir, 400 mg duas vezes ao dia, ou valaciclovir, 1.000 mg diariamente. Quando uma paciente é admitida para o parto, ela deve ser interrogada sobre sintomas prodrômicos e examinada em busca de lesões na cérvice, vagina e períneo. Não havendo lesões ou sintomas, o parto vaginal é permitido.

5. HIV — Todas as pacientes obstétricas devem se submeter a teste de HIV em uma base de "autoexclusão" na primeira consulta pré-natal. O teste de HIV inicial é um teste imunoenzimático (Elisa) seguido de um *Western blot* confirmatório ou ensaio de imunofluorescência para pacientes positivos no testes Elisa.

Se uma mulher não tiver feito um teste HIV pré-natal (ou acompanhamento), um teste rápido de HIV é oferecido no momento da internação. O objetivo do cuidado pré-natal e do tratamento da paciente grávida HIV positiva é tratar a mãe de modo adequado, reduzir a carga viral e minimizar a transmissão perinatal de HIV fornecendo uma profilaxia antirretroviral intraparto e para o bebê. Os regimes de tratamento devem incluir terapia antirretroviral pré-natal altamente ativa e infusão intraparto de zidovudina. A avaliação contínua da mulher grávida infectada por HIV envolve medidas seriadas da carga viral e contagem de célula T CD4. O parto via cesariana é recomendado apenas para pacientes com alta carga viral (mais de 1.000 cópias/mL); de outra maneira, a via de parto é ditado por meio das indicações obstétricas.

6. Outras infecções

A. Tricomonas — O *trichomonas vaginalis* pode ser identificada em 20 a 30% das pacientes gestantes, mas apenas 5 a 10%

das pacientes são sintomáticas (coceira, ardência ou secreção). O *T vaginalis* é um organismo ovoide flagelado observado sob ampliação em soro fisiológico morno. A secreção é descrita como esverdeada, bolhosa e fétida. O metronidazol possui eficácia de aproximadamente 95% contra o *T vaginalis*. O metronidazol pode ser administrado como dose oral única de 2 g, 500 g duas vezes ao dia durante sete dias ou 250 mg três vezes ao dia por sete dias.

B. CANDIDÍASE — A *Candida albicans* pode ser cultivada da vagina de muitas mulheres imunocomprometidas (HIV, diabetes melito dependente de insulina ou grávidas). Os sintomas de candidíase vaginal incluem ardência vaginal, coceira e uma secreção espessa, branca tipo coalhada. Inflamação acentuada da vagina e períneo pode ser observada, mas menos de 50% das mulheres têm sintomas.

O teste confirmatório para cândida é detecção microscópica de hifas ou esporos de levedura em uma preparação KOH. Para infecções não complicadas por levedura cândida, a terapia tópica pode ser oferecida por 3 a 7 dias com agentes como miconazol, terconazol, clotrimazol e butoconazol. Em casos refratários, a administração de agentes sistêmicos pode ser considerada. Fluconazol (dose oral simples de 150 mg) é o agente preferido na gravidez.

C. VAGINOSE BACTERIANA — A vaginose bacteriana (VB) é responsável por uma grande porcentagem de vaginite durante a gravidez. A VB é uma infecção polimicrobiana que está associada a muitas complicações da gravidez, incluindo trabalho de parto pré-termo, ruptura prematura das membranas pré-termo, corioamnionite e endometrite.

CONSULTAS SUBSEQUENTES

A frequência das consultas ambulatoriais depende da idade gestacional, condição materna e quaisquer complicações fetais. A programação-padrão para consultas pré-natais ambulatoriais em pacientes sem complicações é a cada quatro semanas da semana 0 até a 32ª de gestação, a cada duas semanas da 32ª a 36ª e consultas semanais após a 36ª semana.

Em cada consulta são documentados peso materno, altura uterina, pressão arterial materna e exame de urina com tira reagente. Os BCFs devem ser documentados. Todos os achados devem ser registrados e comparados com aqueles das consultas anteriores.

► Ganho de peso materno

O peso pré-gestacional e a quantidade de ganho de peso durante a gravidez são importantes. O ganho de peso materno durante a gravidez é devido a uma série de fatores. O feto (em média, 3.500 g a termo), a placenta (650 g), líquido amniótico (800 mL), aumento das mamas (400 g) e útero (970 g) são fatores, bem como o aumento de líquido intersticial e o volume sanguíneo, o que resulta em um ganho adicional de 1.200 a 1.800 g.

Uma mulher que está com 15% ou mais abaixo do peso corporal ideal ou é de baixa estatura tem risco de ter um bebê pequeno para a idade gestacional (PIG) e de parto pré-termo. Uma adolescente grávida pode ter comprometimento materno,

bem como perigo ao feto, se sua alimentação for inadequada para satisfazer suas próprias necessidades de crescimento além das do feto. O ganho de peso materno inadequado pode refletir má nutrição, absorção inadequada de nutrientes ou doença materna, predispondo a mãe a uma expansão de volume inadequada e o feto, à restrição de crescimento. O American College of Obstetrics and Gynecology recomenda um ganho de peso de 11,5 a 16 kg durante gestações únicas. Mulheres abaixo do peso devem ganhar mais peso (12,5 a 18 kg), ao passo que mulheres obesas devem ganhar menos, de 7 a 11,5 kg.

Mulheres obesas (índice de massa corporal [IMC] superior a 30) e aquelas com ganho de peso materno excessivo têm maior probabilidade de ter um bebê macrossômico quando comparadas a mulheres com IMC normal e ganho de peso adequado durante a gravidez.

► Pressão arterial

A pressão arterial tende a diminuir 5 a 7 mm (tanto sistólica quanto diastólica) no início do segundo trimestre, mas as medidas de pressão arterial retornam aos níveis normais no terceiro trimestre. As mudanças na pressão arterial podem proporcionar um sutil sinal de comprometimento vascular. A elevação da pressão arterial pode preceder um aumento na proteinúria observado com hipertensão na gravidez. A pressão arterial é medida com maior precisão na posição sentada (com o braço no nível do coração).

► Altura uterina

Há uma correlação entre o tamanho uterino ou altura uterina (em centímetros) e a idade gestacional (em semanas) entre 18 e 34 semanas. A medida é feita da sínfise púbica para a parte superior do útero (técnica de McDonald). A altura uterina é medida a cada consulta após 20 semanas de gestação. Se a altura uterina está em desacordo com a idade gestacional estimada em mais de 2 (centímetros ou semanas), é necessário uma avaliação adicional do tamanho fetal e do líquido amniótico via ultrassonografia.

► Batimentos cardíacos fetais

Os BCFs podem ser auscultados por volta de 10 a 12 semanas de gestação usando um dispositivo sonar Doppler manual; enquanto em uso, deve-se dar atenção à frequência, ao ritmo e à presença de qualquer irregularidade da frequência cardíaca bem como acelerações ou desacelerações. Anormalidades na frequência ou no ritmo devem ser avaliadas por ultrassonografia, monitoramento eletrônico de frequência cardíaca fetal ou mesmo um ecocardiograma fetal.

► Edema

A cada consulta pré-natal, os achados devem ser observados, incluindo episódios passageiros de edema geral ou inchaço. O edema na extremidade inferior no final da gravidez é uma consequência natural de mudanças hidrostáticas na circulação da parte inferior do corpo. O edema da parte superior do corpo (p. ex., rosto e mãos), especialmente associado a aumentos

relativos ou absolutos da pressão arterial, pode ser o primeiro sinal de pré-eclâmpsia, embora o edema não seja parte dos critérios diagnósticos atuais. Um aumento moderado na pressão arterial sem retenção excessiva de líquido pode sugerir uma predisposição à hipertensão crônica.

► Tamanho e posição fetal

A avaliação manual do tamanho e da posição fetal é sempre indicada após aproximadamente 26 semanas de gestação. O feto pode assumir uma série de posições antes do final da gestação, mas a persistência de uma posição anormal no final da gravidez sugere placentação anormal, anomalias uterinas ou outros problemas que devem ser investigados por ultrassonografia. Se houver persistência de uma posição anormal, deve-se considerar a versão externa após 37 semanas de gestação.

► Avaliações laboratoriais

A. Estudos laboratoriais de terceiro trimestre

1. Rastreamento de diabetes gestacional — Um TTG de 1 hora, com uma carga de glicose de 50 g é administrado entre 24 e 28 semanas de gestação. Se o teste de glicose de 1 hora for anormal, executa-se um teste de tolerância à glicose de 3 horas. Uma carga de 100 g de glicose é ingerida após obter um nível de glicose em jejum. Os níveis de glicose venoso são medidos em 1, 2 e 3 horas após a carga de glicose.

2. Hemograma completo — É normalmente repetido no início do terceiro trimestre para avaliação de anemia.

3. Estreptococo do grupo B — A recomendação atual é executar um rastreamento de rotina para estreptococo do grupo B (GBS) entre 35 e 37 semanas de gestação. Se a paciente tem uma cultura positiva para GBS entre 35 e 37 semanas, ou uma urocultura positiva para GBS a qualquer momento durante a gravidez, é tratada com penicilina (o fármaco de escolha na ausência de alergia) no momento da entrada em trabalho de parto, diminuindo o risco de sepse precoce por estreptococo do grupo B no recém-nascido.

QUEIXAS COMUNS

► Sialorreia

A salivagem em excesso pode ser uma queixa em uma pequena porcentagem das gestantes. A causa é desconhecida, mas pode estar associada à náusea e ao vômito.

► Pica

Pica é a ingestão de substâncias sem valor nutritivo; alguns exemplos são ingestão de argila ou goma sintética. A Pica é nociva, à medida que a nutrição pode ser inadequada com a ingestão de volumes não nutritivos.

► Polaciúria e função renal

A polaciúria é uma queixa comum durante toda a gravidez. No final da gestação, o útero aumentado e o feto diminuem a capacidade da bexiga, levando à polaciúria. A taxa de filtração glomerular aumenta 50% durante a gravidez e a creatinina sérica diminui a um nível de 0,4 a 0,6 mg/dL. A função renal e a bexiga alteradas resultam das mudanças hormonais associadas com a gravidez. Disúria ou hematúria podem ser um sinal de infecção. Aproximadamente 2 a 12% das gestantes têm infecção do trato urinário sem sintomas. O diagnóstico de uma infecção do trato urinário requer exame de urina, bem como urocultura com teste de sensibilidade bacteriana.

► Veias varicosas

A pressão pelo aumento do útero, que reduz o retorno venoso, bem como o relaxamento do músculo liso vascular pela progesterona podem resultar em aumento das veias periféricas nas extremidades inferiores e desenvolvimento de varicosidades. A terapia específica inclui elevação das extremidades inferiores e o uso de meias de compressão de alta pressão. Estas medidas podem reduzir o grau de edema da extremidade inferior e as varicosidades. As varicosidades superficiais não são evidência de trombose venosa profunda.

► Dor articular e nas costas

Durante a gravidez, o relaxamento pode resultar em um pequeno grau de separação ou mobilidade da sínfise púbica e das articulações sacroilíacas. A gestante pode experimentar uma pelve instável, que resulta em dor. Uma cinta pélvica ou *sling* de maternidade além de repouso na cama podem aliviar em parte a dor pélvica. O abdome materno cada vez mais protuberante resulta em lordose. A paciente pode compensar a lordose empurrando os ombros para trás e a cabeça para frente. A posição corretiva pode resultar em curvatura exagerada da coluna materna. Uma cinta de sustentação e calçados de apoio com salto baixo podem reduzir a dor nas costas. O exercício e a fisioterapia podem ser úteis.

► Cãibras/dormência na perna

Cãibras na perna são uma queixa comum de etiologia desconhecida. As teorias para cãibras na perna incluem um nível reduzido de cálcio ou magnésio no soro. Os tratamentos incluem suplementação nutricional de carbonato de cálcio ou lactato de cálcio. Citrato de magnésio (300 mg por dia) também foi usado para cãibras nas pernas. Outras terapias incluem calor local, massagem ou flexão dos pés.

► Dor nas mamas

O aumento fisiológico das mamas pode causar desconforto especialmente no início e no final da gravidez. Um sutiã bem ajustado usado 24 horas por dia proporciona alívio. Compressas de gelo são temporariamente efetivas. Terapia com hormônio não tem valor.

► Desconforto nas mãos

A acrodisestesia das mãos consiste em dormência e formigamento periódicos dos dedos (os pés nunca são envolvidos). Ela afeta pelo menos 5% das gestantes. Em alguns casos ela é atribuída a síndrome de tração do plexo braquial causada por queda dos ombros durante a gravidez; a síndrome do túnel do carpo é uma causa comum de um complexo de sintomas similares. O desconforto é mais comum à noite e cedo pela manhã. Ele pode progredir para anestesia parcial e prejuízo da propriocepção manual. A condição não é aparentemente grave, mas pode persistir após o parto como consequência de erguer e carregar o bebê.

OUTROS ASSUNTOS RELACIONADOS AO CUIDADO PRÉ-NATAL

► Banho

A água do banho geralmente não entra na vagina. Nadar e banhar-se não são contraindicados durante a gravidez. Contudo, no terceiro trimestre, a paciente pode ter dificuldades para equilibrar-se e há o risco de queda.

► Cuidado dentário

Pode haver hipertrofia da gengiva e sangramento gengival durante a gravidez. As papilas interdetais (epúlides) podem formar-se na gengiva superior e podem precisar de remoção cirúrgica. Procedimentos dentários normais como profilaxia (limpeza), restauração de cavidade (preenchimento) e restauração periodontal podem ser feitos sob anestesia local. Antibióticos podem ser receitados para abscessos dentários. A doença periodontal tem sido associada, em alguns estudos, com aumento no risco de parto pré-termo.

► Ducha vaginal

A ducha vaginal, que raramente se faz necessária, pode ser nociva durante a gravidez e deve ser evitada.

► Drogas, nicotina e álcool

1. Drogas — Um **teratôgeno** é uma toxina, droga ou um agente biológico que causa um efeito nocivo sobre o feto. A Food and Drug Administration norte-americana tem um sistema de classificação para drogas durante a gravidez e a lactação. O maior efeito de uma droga é normalmente durante o período da organogênese (semanas 2 a 10 após o DUM). As drogas com potencial para vício como heroína, metadona e benzodiazepínicos podem causar grandes problemas para o neonato, incluindo abstinência.

2. Nicotina e consumo de cigarros — Com o consumo de cigarros pela gestante, há um aumento no risco de bebês com peso baixo no nascimento. Fumar durante a gravidez está associado com um aumento no risco de restrição do crescimento intrauterino, placenta prévia, descolamento da placenta, parto pré-termo, baixo peso ao nascimento e mortalidade perinatal. As gestantes devem ser aconselhadas a não fumar; mas se a

interrupção não for possível, uma redução no número de cigarros consumidos por dia é estimulada. Agentes farmacológicos podem ser oferecidos para ajudar a parar de fumar.

3. Álcool — O nível exato de consumo de álcool que é seguro durante a gravidez não pode ser determinado. A síndrome de álcool fetal (SAF) após a ingestão materna (mais de 60 mL diários) foi descrita, com uma incidência de 1 em 600 a 1 em 1.500 nascidos vivos. As principais características da SAF incluem restrição de crescimento pré e pós-natal, dismorfologia craniofacial (incluindo microcefalia e microftalmia), retardo mental, defeitos cardíacos e anormalidades comportamentais. Os bebês cujas mães consomem álcool durante a gravidez podem ter SAF ou efeitos de álcool fetal (EAF) ou serem normais. As mulheres grávidas devem ser estimuladas a evitar o álcool durante a gravidez.

► Exercício

As gestantes devem incorporar 30 minutos ou mais de atividade física de intensidade moderada. Atividades com risco de lesão materna, especialmente trauma abdominal, devem ser evitadas. Aulas aeróbicas e de exercício foram desenvolvidas para gestantes. Aulas de ioga para gestantes também estão disponíveis. As rotinas nas aulas de ioga são projetadas para fornecer flexibilidade e proteção articular.

► Imunização

Vacinas de vírus morto, toxoides ou recombinantes podem ser administradas durante a gravidez. O American College of Obstetrics and Gynecology recomenda que todas as gestantes devam receber a vacina contra influenza injetável durante a temporada de outono-inverno. A vacina da gripe é segura quando administrada em qualquer trimestre. Além disso, se administrada durante a gravidez, a vacina parece reduzir o risco de doença respiratória ao bebê nos primeiros seis meses de vida. Os toxoides tetânico e diftérico, as três doses da vacina contra a hepatite B e a vacina da pólio com vírus morto podem ser administradas durante a gravidez para mulheres em risco.

Vacinas atenuadas vivas (varicela, sarampo, caxumba, pólio e rubéola) devem ser administradas três meses antes da gravidez ou no pós-parto. Vacinas de vírus vivo são contraindicadas na gravidez devido ao risco potencial de infecção fetal. A excreção viral ocorre em crianças que recebem vacinação, mas elas não transmitem o vírus; consequentemente, a vacinação pode ser seguramente administrada às crianças das gestantes.

A profilaxia secundária com imunoglobulina é recomendada para gestantes expostas a sarampo, hepatite A, hepatite B, tétano, catapora ou raiva.

► Intercurso sexual

Nenhum efeito adverso pode ser diretamente atribuído ao intercuro sexual durante a gravidez. Se após a relação ocorrerem cólicas, *spotting* sangramento vermelho vivo, a atividade sexual não deve ocorrer até que a paciente seja avaliada por seu médico. Uma paciente com trabalho de parto pré-termo ou sangramento vaginal não deve ter relações até ser avaliada por seu médico.

Necessidades nutricionais

A nutrição da mãe a partir do momento da concepção é um fator importante no desenvolvimento das rotas metabólicas e futuro bem-estar do bebê. A gestante deve ser estimulada a ingerir uma dieta balanceada e deve estar ciente das necessidades especiais

de ferro, ácido fólico, cálcio e zinco. A mulher média pesando 58 kg tem uma ingestão alimentar normal de 2.300 kcal/dia. Um adicional de 300 kcal/dia é necessário durante a gravidez e um adicional de 500 kcal/dia é necessário durante a amamentação (Quadro 6-1). O consumo de menos calorias pode resultar em ingestão inadequada de nutrientes essenciais.

Quadro 6-1 Ingestão alimentar diária recomendada para mulheres não grávidas, grávidas e lactantes

		Não grávida				Grávida			Lactação		
	Unidades	14-18	19-30	31-50	31-50	14-18	19-30	31-50	14-18	19-30	31-50
Energia (kcal)	kcal/d	2.000-2.200	2.000-2.200	2.000-2.200	2.000-2.200	2.300-2.500	2.300-2.500	2.300-2.500	2.500-2.700	2.500-2.700	2.500-2.700
Proteína	g/d	46	46	46	46	71	71	71	71	71	71
Carboidrato	g/d	130	130	130	130	125	175	175	210	210	210
Água	L/d	2,7	2,7	2,7	2,7	3	3	3	3,8	3,8	3,8
Fibra	g/d	26	25	25	25	28	28	28	29	29	29
Vitaminas											
A	µg/d	700	700	700	700	750	170	770	1.300	1.300	1.300
B ₆	mg/d	1,2	1,3	1,3	1,3	1,9	1,9	1,9	2	2	2
B ₁₂	µg/d	2,4	2,4	2,4	2,4	2,6	2,6	2,6	2,8	2,8	2,8
C	mg/d	65	75	75	75	80	85	85	115	120	120
D	µg/d	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
E	mg/d	15	15	15	15	15	15	15	19	19	19
K	µg/d	75	90	90	90	75	90	90	75	90	90
Tiamina	mg/d	1	1,1	1,1	1,1	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Riboflavina	mg/d	1	1,1	1,1	1,1	1,4	1,4	1,4	1,6	1,6	1,6
Niacina	mg/d	14	14	14	14	18	18	18	17	17	17
Folato	µg/d	400	400	400	400	500	500	500	600	600	600
Ácido pantotênico	mg/d	5	5	5	5	6	6	6	7	7	7
Biotina	µg/d	25	30	30	30	30	30	30	35	35	35
Colina	mg/d	400	425	425	425	450	450	450	550	550	550
Elementos											
Cálcio	mg/d	1.300	1.000	1.000	1.000	1.300	1.000	1.000	1.300	1.000	1.000
Iodo	µg/d	150	150	150	150	220	220	220	290	290	290
Ferro	mg/d	15	18	18	18	27	27	27	10	9	9
Magnésio	mg/d	360	310	320	320	400	350	360	360	310	320
Fósforo	mg/d	1.250	700	700	700	1.250	700	700	1.250	700	700
Zinco	mg/d	9	8	8	8	12	11	11	13	12	12
Potássio	g/d	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	5,1	5,1	5,1

A. Proteína

As necessidades de proteína na gravidez são 1 g por quilograma por dia mais 20 g por dia na segunda metade da gravidez (60 a 80 g por dia para a mulher média). A ingestão de proteína é vital para o desenvolvimento embrionário, e o consumo de carne magra (frango ou peixe), produtos com baixo teor de gordura e proteínas vegetais como legumes deve ser estimulado.

B. Cálcio

A ingestão de cálcio deve ser de 1.200 mg por dia durante a gravidez e a lactação. A ingestão de cálcio é de especial interesse para a adolescente grávida e a mulher que está amamentando. Uma baixa ingestão de cálcio é definida como menos de 600 mg por dia; se a ingestão de cálcio for inadequada durante a gravidez, pode ocorrer a desmineralização do esqueleto materno.

C. Ferro

Toda gestante deve ter uma ingestão de ferro adequada para o aumento da produção de hemácias que inicia a aproximadamente seis semanas de gestação. Além disso, as mulheres devem ter uma suplementação de 30 mg por dia de ferro elementar durante o segundo e o terceiro trimestres. Se houver diagnóstico de anemia por deficiência de ferro, a dose de ferro elementar pode ser aumentada para 60 a 120 mg por dia.

D. Vitaminas/minerais

Uma alimentação bem equilibrada é fundamental à nutrição de qualquer gestante. O ácido fólico demonstrou reduzir o risco de defeitos do tubo neural (DTN). Uma dose diária de 4 mg de ácido fólico é recomendada para pacientes que tiveram uma gravidez prévia afetada por um DTN. O ácido fólico deve ser iniciado no mínimo um mês antes da concepção e continuado pelos primeiros três meses da gravidez. O risco de recorrência de DTN é reduzido em 70% com o uso pré-natal de ácido fólico.

Para todas as outras mulheres, recomenda-se uma ingestão diária de pelo menos 0,4 mg de ácido fólico antes da concepção e pelos primeiros três meses de gestação. As pacientes com diabetes melito insulino-dependentes e aquelas com distúrbios convulsivos tratadas com ácido valproico e carbamazepina correm risco aumentado de DTN (1%) e devem receber pelo menos 1 mg por dia de ácido fólico. Os suplementos de vitamina B12 são também desejáveis para pacientes vegetarianas estritas bem como para aquelas com anemia megaloblástica.

▶ Viagem

A viagem (por carro, trem ou avião) não afeta adversamente a gravidez, mas a distância do médico que acompanha a paciente pode ser uma preocupação.

▶ Preparação para o trabalho de parto

À medida que o termo se aproxima, a paciente deve ser instruída para as mudanças fisiológicas associadas ao trabalho de parto. Ela geralmente é admitida no hospital quando as contrações ocorrem em intervalos de 5 a 10 minutos. Ela deve ser aconselhada a procurar auxílio médico para qualquer um dos seguintes sinais de perigo: (1) ruptura das membranas, (2) sangramento vaginal, (3) diminuição do movimento fetal (4) evidência de pré-eclâmpsia (p. ex., edema acentuado das mãos e rosto, obscurecimento da visão, cefaleia, dor epigástrica, convulsões), (5) calafrios ou febre, (6) dor abdominal ou nas costas grave ou incomum ou (7) quaisquer outros problemas médicos graves.

Abrams B, Altman SL, Pickett KE. Pregnancy weight gain: still controversial. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):1233S. PMID: 1079939.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. Committee Opinion N°. 267: Exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2002;99: 171–173. PMID: 11777528.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion N°. 438: Immunization during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114: 398–400. PMID: 19623004.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. Committee Opinion N°. 443: Air travel during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114: 954–955. PMID: 19888065.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. Committee Opinion N°. 468: Influenza vaccination during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116: 1006–1007. PMID: 20859176.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. Committee Opinion N°. 471: Smoking cessation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116: 1241–1244. PMID: 20966731.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for fetal chromosomal abnormalities. ACOG Practice Bulletin N°. 77. *Obstet Gynecol* 2007;109: 217–227. PMID: 17197615.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Hemoglobinopathies in pregnancy. ACOG Practice Bulletin N°. 78. *Obstet Gynecol* 2007;109: 229–237. PMID: 17197616.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of herpes in pregnancy. ACOG Practice Bulletin N°. 82. *Obstet Gynecol* 2007;109: 1489–1498. PMID: 17569194.

Koren G, Nulman I, Chudley AE, Looke C. Fetal alcohol spectrum disorder. *CMAJ* 2003;169: 1181–1185. PMID: 14638655.

AIDSinfo. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States: May 24, 2010. <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?GuidelineID=9>. Accessed January, 11, 2011.

US Department of Agriculture Food and Nutrition Information Center. Dietary Reference Intakes. http://fnic.nal.usda.gov/nal_display/index.php?info_center=4&tax_level=3&tax_subject=256&topic_id=1342&level3_id=5140. Accessed January 19, 2011.

Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-10): 1–36. PMID: 21088663.

7

Trabalho de parto e partos normais e anormais

Carol L. Archie, MD

Ashley S. Roman, MD, MPH

TRABALHO DE PARTO E PARTO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Trabalho de parto é uma sequência de contrações uterinas que resulta em apagamento e dilatação da cérvice e esforços expulsivos voluntários, levando à expulsão pela vagina dos produtos da concepção.
- ▶ Parto é o modo de expulsão do feto e da placenta.

▶ Patogênese

O trabalho de parto e o parto são um processo fisiológico normal que muitas mulheres experimentam sem complicações. O objetivo do manejo desse processo é promover um nascimento seguro para as mães e seus recém-nascidos. Além disso, a equipe médica deve tentar fazer a paciente e o(s) acompanhantes(s) sentirem-se à vontade, confortáveis e informados durante todo o processo de trabalho de parto e parto. O contato físico entre o recém-nascido e os pais na sala de parto deve ser estimulado. Cada esforço deve ser feito para fornecer interação da família e apoiar seu desejo de estar junto. O papel do obstetra/parteira e da equipe de trabalho de parto e parto é prever e manejar complicações que possam ocorrer e que possam prejudicar a mãe ou o feto. Quando é tomada uma decisão para intervir, ela deve ser considerada cuidadosamente, porque cada intervenção carrega benefícios e riscos potenciais. O melhor manejo na maioria dos casos pode ser observação rigorosa e, quando necessário, intervenção cuidadosa.

▶ Preparação fisiológica para o trabalho de parto

Antes do início do verdadeiro trabalho de parto, comumente ocorrem várias mudanças fisiológicas preparatórias. O assentamento da cabeça fetal dentro da borda pélvica, conhecido como **encaixamento**, geralmente ocorre duas ou mais semanas antes do trabalho de parto nas primeiras gestações. Nas mulheres que tiveram

um parto anterior, o encaixamento muitas vezes não ocorre até o início do trabalho de parto. Clinicamente, a mãe pode observar um achatamento da parte superior do abdome e pressão aumentada na pelve. Essa descida do feto é muitas vezes acompanhada por uma diminuição no desconforto associada com compressão dos órgãos abdominais sob o diafragma (p.ex., azia, falta de ar) e um aumento no desconforto pélvico e na frequência de micção.

Durante as últimas 4 a 8 semanas de gravidez, ocorrem contrações uterinas irregulares, geralmente indolores com frequência lentamente crescente. Essas contrações, conhecidas como **contrações de Braxton Hicks**, podem ocorrer com mais frequência, às vezes a cada 10 a 20 minutos e com maior intensidade durante as últimas semanas de gravidez. Quando essas contrações ocorrem no início do terceiro trimestre, elas devem ser distinguidas do trabalho de parto pré-termo verdadeiro. Mais tarde, elas são uma causa comum de “falso trabalho de parto”, que é distinguido pela falta de mudança cervical em resposta às contrações.

Durante o curso de vários dias a várias semanas antes do início do trabalho de parto verdadeiro, a cérvice começa a amolecer, apagar-se e dilatar. Em muitos casos, quando inicia o trabalho de parto, a cérvice já está com dilatação de 1 a 3 cm de diâmetro. Isso em geral é mais pronunciado na paciente multipara, a cérvice sendo relativamente mais firme e fechada em mulheres nulíparas. Com o apagamento cervical, o tampão mucoso dentro do canal cervical pode ser liberado. Quando isso ocorre, o início do trabalho de parto é às vezes marcado pela passagem de uma pequena quantidade de muco tingido de sangue a partir da vagina, conhecido como **muco sanguinolento**.

▶ Mecanismo do trabalho de parto

O mecanismo do trabalho de parto na posição cefálica consiste em insinuação da parte de apresentação, flexão, descida, rotação interna, extensão, rotação externa e expulsão (Quadro 7-1). O progresso do trabalho de parto é ditado pelas dimensões pélvicas e configuração, o tamanho do feto e a força das contrações. Em essência, o parto ocorre ao longo da linha de menor resistência, isto é, por adaptação dos menores diâmetros atingíveis da parte de apresentação até as dimensões mais favoráveis e contornos do canal de parto.

Quadro 7-1 Mecanismos de trabalho de parto: apresentação cefálica

Insinuação	Flexão	Descida	Rotação interna	Extensão	Rotação externa (Restituição)
Geralmente ocorre no final da gravidez ou no início do trabalho de parto. O modo de entrada no estreito superior depende da configuração pélvica.	Boa flexão é observada em muitos casos. A flexão ajuda na insinuação e na descida. (A extensão ocorre em apresentações de frente e de face.)	Depende da arquitetura pélvica e das relações cefalopélvicas. A descida em geral é lentamente progressiva.	Ocorre durante a descida. Após a insinuação, o vértice normalmente gira para o lado transverso. Depois ele deve girar para o lado anterior ou posterior para passar as espinais isquiáticas, em seguida, quando o vértice alcança o perineo, geralmente ocorre rotação da posição posterior para anterior.	Acompanha distensão do períneo pelo vértice. A cabeça concomitantemente para sob a sínfise. A extensão é completa com a liberação da cabeça.	Após a liberação, a cabeça normalmente gira para a posição que ela ocupava na insinuação. Depois, os ombros descem (em um trajeto similar ao traçado pela cabeça). Eles giram anteroposteriormente para liberação. Depois a cabeça move-se de volta para sua posição no parto. O corpo do bebê é então liberado.

A sequência de eventos na apresentação cefálica é como segue:

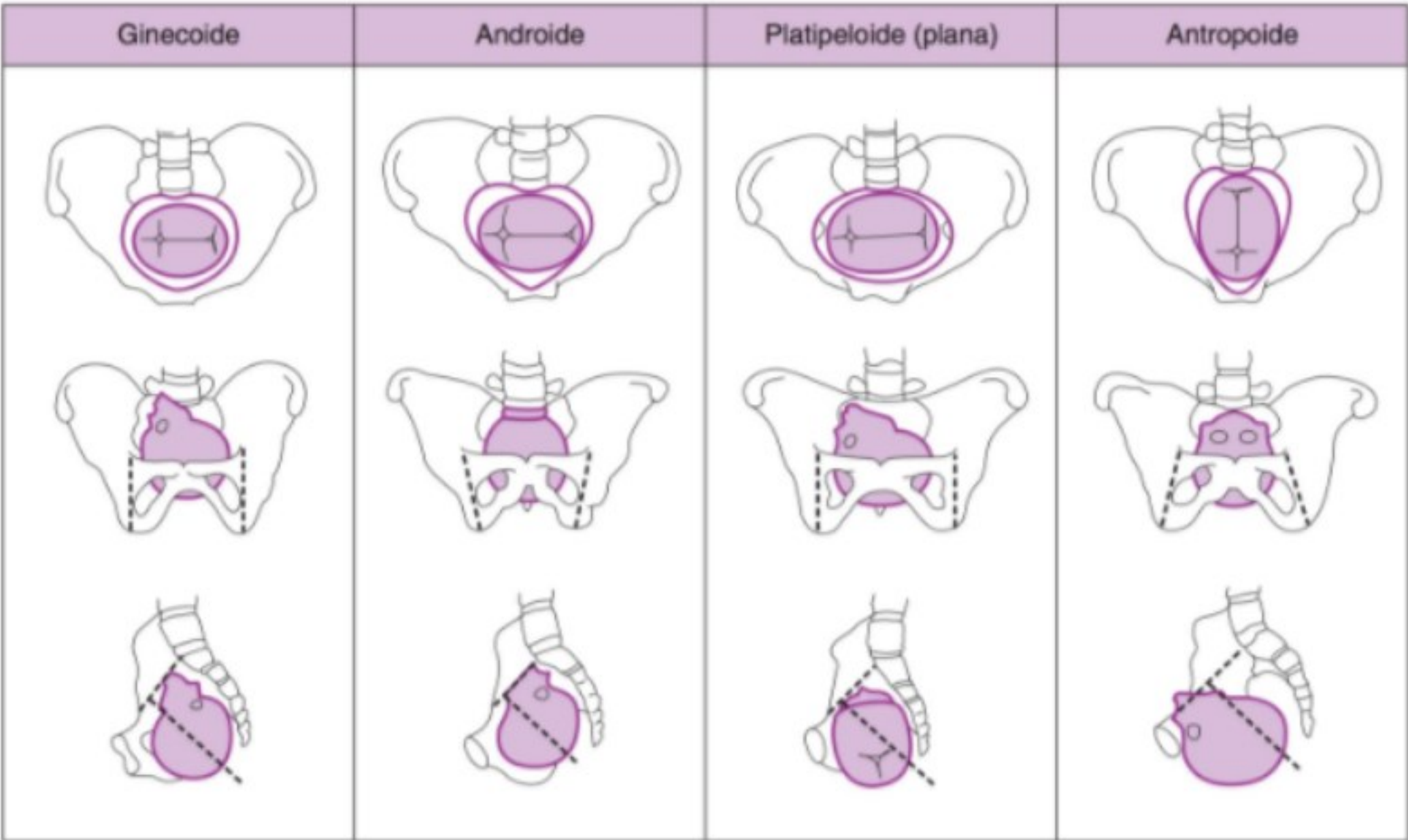
A. Insinuação

Isso geralmente ocorre tardiamente na gravidez na primigesta, comumente nas duas últimas semanas. Na paciente multipara, a insinuação normalmente ocorre com o início do trabalho de parto. A cabeça entra no estreito superior na posição transversa

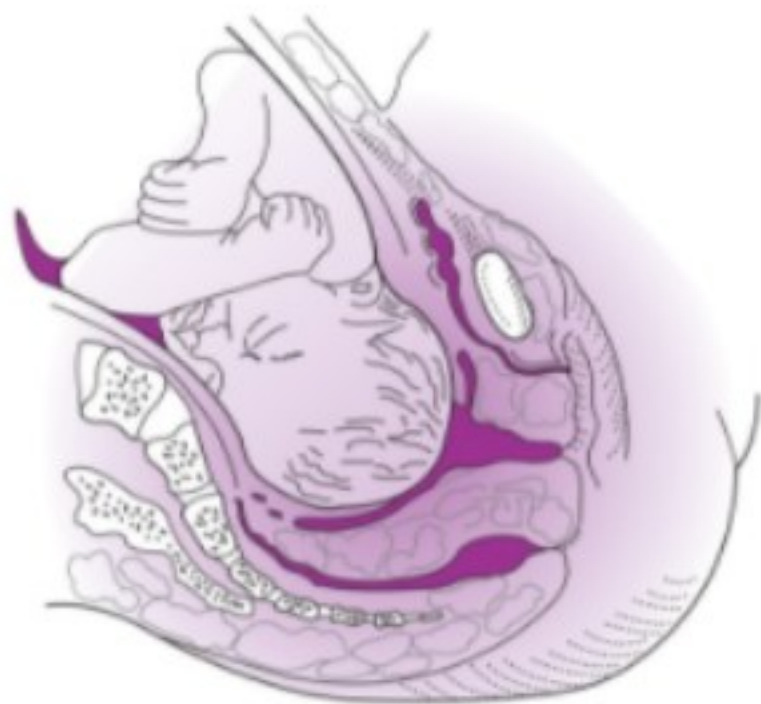
do occipúcio em 70% das mulheres com uma pelve ginecoide (Figs. 7-1 e 7-2).

B. Flexão

Em muitos casos, a flexão é essencial para a insinuação e para a descida. Isso irá variar, é claro, se a cabeça for pequena em relação à pelve ou se a pelve for surpreendentemente grande. Quando a cabeça for fixada de forma inadequada — ou se



▲ Figura 7-1 Flexões da cabeça fetal nos quatro tipos pélvicos principais. (Reproduzida, com permissão, de Danforth DN, Ellis AH. Midforceps delivery: A vanishing art? *Am J Obstet Gynecol* 1963;86:29-37.)



▲ **Figura 7-2** Insinuação occipitoanterior esquerda.

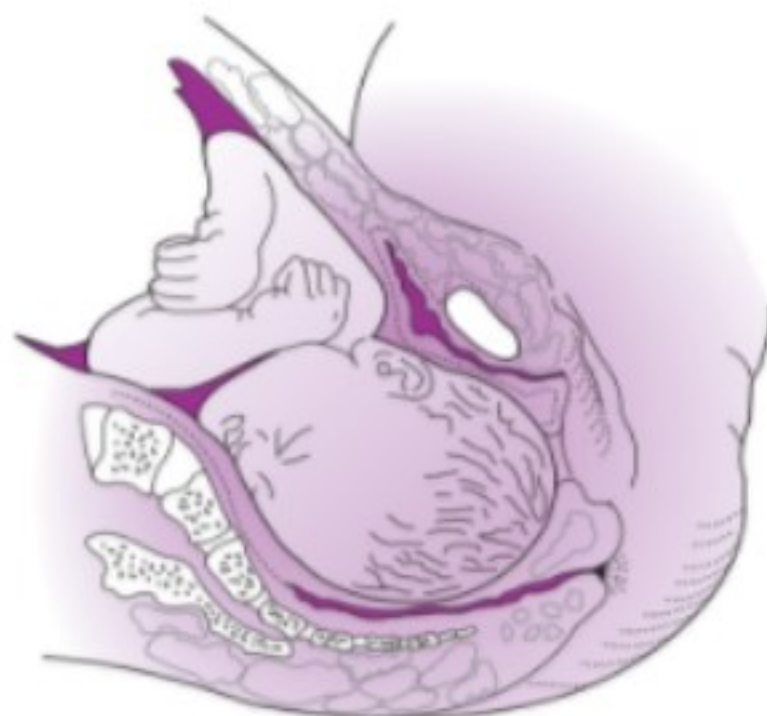
houver estreitamento significativo do estreito pélvico (como no tipo de pelve platipeloide) — pode haver algum grau de deflexão, se não houver extensão real. Esse é o caso de uma apresentação de frente (deflexão) ou de face (extensão).

C. Descida

A descida é gradualmente progressiva e é afetada pelas forças do trabalho de parto e afinamento do segmento uterino inferior. Outros fatores também desempenham uma parte (p.ex., configuração pélvica, tamanho e posição da parte de apresentação). Quanto maior a resistência pélvica ou mais fracas as contrações, mais lenta a descida. A descida continua progressivamente até o feto ser expulso; os outros movimentos são sobrepostos sobre ela (Fig. 7-3).

D. Rotação interna

Com a descida da cabeça na pelve média, ocorre rotação de modo que a sutura sagital ocupa o diâmetro anteroposterior da pelve. A rotação interna normalmente começa com a parte de apresentação no nível das espinhas isquiáticas. Os músculos elevadores do ânus formam uma tipoia em forma de V que tende a rodar o vértice anteriormente. Nos casos de vértice occipitoanterior, a



▲ **Figura 7-3** Descida na posição occipitoanterior esquerda.



▲ **Figura 7-4** Rotação anterior da cabeça.

cabeça tem que rodar 45°, e no vértice occipitoposterior, 135°, para passar abaixo do arco púbico (Fig. 7-4).

E. Extensão

Como a saída vaginal é direcionada para cima e para frente, a extensão deve ocorrer antes que a cabeça possa passar através dela. À medida que a cabeça continua sua descida, há um abaulamento do períneo, seguido por coroação. A coroação ocorre quando o maior diâmetro da cabeça fetal está cercado pelo anel vulvar (Fig. 7-5). Nesse momento, o parto espontâneo é iminente.

F. Rotação externa

A rotação externa (restituição) segue a liberação da cabeça quando ela roda para a posição que ocupava na insinuação. Depois disso, os ombros descem em um trajeto similar ao traçado pela cabeça. O ombro anterior roda internamente cerca de 45° para ficar sob o arco púbico para o parto (Fig. 7-6). Quando isso ocorre, a cabeça move-se de volta para sua posição no nascimento.

► Achados clínicos

No trabalho de parto verdadeiro, a mulher em geral está ciente de suas contrações durante o primeiro estágio. A intensidade da



▲ **Figura 7-5** Extensão da cabeça.



▲ **Figura 7-6** Rotação externa da cabeça.

dor depende das relações fetal/pélvica, da qualidade e da força das contrações uterinas e do estado emocional e físico da paciente. Poucas mulheres têm ausência de desconforto durante o primeiro estágio do trabalho de parto. Algumas mulheres descrevem leve dor lombar que se irradia ao redor da parte inferior do abdome. Cada contração inicia com um desenvolvimento gradual de intensidade e dissipação do desconforto imediatamente após o clímax. Normalmente, a contração estará no auge bem antes de o desconforto ser relatado. A dilatação do canal do parto inferior e a distensão do períneo durante o segundo estágio do trabalho de parto quase sempre causarão desconforto.

O trabalho de parto normal é um processo contínuo que foi dividido em **três estágios** para objetivos de estudo, com o primeiro estágio subdividido ainda em duas fases, a fase latente e a fase ativa.

- O primeiro estágio do trabalho de parto é o intervalo entre o início do trabalho de parto e a dilatação cervical total.
- O segundo estágio é o intervalo entre a dilatação cervical total e o nascimento do bebê.
- O terceiro estágio do trabalho de parto é o período entre o nascimento do bebê e a saída da placenta.

Em seus estudos clássicos de trabalho de parto em 1967, Friedman apresentou dados descrevendo o processo do trabalho de parto espontâneo com o passar do tempo. A duração do primeiro estágio do trabalho de parto em pacientes primíparas é observada em uma variação de 6 a 18 horas, ao passo que em pacientes múltiparas, a variação é relatada de 2 a 10 horas. O limite mais baixo do normal para a taxa de dilatação cervical durante a fase ativa é 1,2 cm por hora na primeira gestação e 1,5 cm por hora em gestações subsequentes. A duração do segundo estágio na primípara é de 30 minutos a 3 horas e de 5 a 30 minutos para múltiparas. Para ambas, a duração do terceiro estágio foi relatada de 0 a 30 minutos para todas as gestações. Esses dados, embora extremamente úteis como orientações, não devem ser utilizados como prazos restritos que desencadeiam intervenções caso se não satisfeitos. Mesmo se uma abordagem numérica (estatística) for usada para definir "anormal", a representação do ponto de corte não seria a variação média, mas os números do quinto percentil (p.ex., 25,8 horas para o primeiro estágio do trabalho de parto em uma primípara). O curso mais apropriado

é considerar a apresentação clínica global e usar o progresso do trabalho de parto para estimar a probabilidade de que um parto vaginal bem-sucedido ocorrerá.

O primeiro estágio do trabalho de parto é avaliado pela velocidade de mudança do apagamento cervical, dilatação cervical e descida da cabeça fetal. A frequência e a duração das contrações uterinas isoladas não são uma medida adequada do progresso do trabalho de parto. O segundo estágio do trabalho de parto inicia após dilatação cervical completa. O progresso desse estágio é mensurado pela descida, flexão e rotação da parte de apresentação.

► Tratamento

As mulheres com mais probabilidade de ter um trabalho de parto e parto normais tiveram cuidado pré-natal adequado sem complicações maternas ou fetais significativas e estão com 36 semanas de gestação ou mais. Sempre que uma gestante é avaliada para o trabalho de parto, os seguintes fatores devem ser avaliados e registrados:

- Tempo de início e frequência de contrações, estado das membranas, qualquer história de sangramento e qualquer movimento fetal.
- História de alergias, uso de medicação e horário, quantidade e conteúdo da última ingestão oral.
- Registros pré-natais com atenção especial aos resultados laboratoriais no pré-natal que interferem no manejo intraparto e pós-parto imediato (p.ex., estado de HIV e hepatite B).
- Sinais vitais maternos, proteína e glicose na urina e padrão da contração uterina.
- Frequência cardíaca fetal, apresentação e peso fetal clínico estimado.
- Estado das membranas, dilatação e apagamento cervical (a menos que contraindicado, p.ex., por placenta prévia) e posição da parte de apresentação.

Se não forem detectadas complicações durante a avaliação inicial e a paciente estiver em trabalho de parto prodromico, a admissão para trabalho de parto e parto pode ser adiada. Quando uma paciente é admitida, deve-se obter a medida de hematócrito ou de hemoglobina, e um coagulograma deve ser obtido para testar reação cruzada em caso de necessidade. Deve-se rastrear o grupo sanguíneo, o fator Rh e os anticorpos.

► O primeiro estágio do trabalho de parto

No primeiro estágio do trabalho de parto normal, a gestante pode caminhar ou sentar em uma cadeira confortável conforme desejado. Quando a paciente está deitada na cama, a posição supina deve ser desaconselhada. As pacientes em trabalho de parto ativo devem evitar a ingestão de alimentos sólidos. Líquidos claros, pedaços de gelo ou preparações para umedecer a boca e os lábios devem ser permitidos. Quando quantidades significativas de líquidos e de calorias são requeridas devido ao trabalho de parto longo, eles devem ser administrados por via intravenosa.

O pulso e a pressão arterial materna devem ser registrados pelo menos a cada 2 a 4 horas no trabalho de parto normal e com

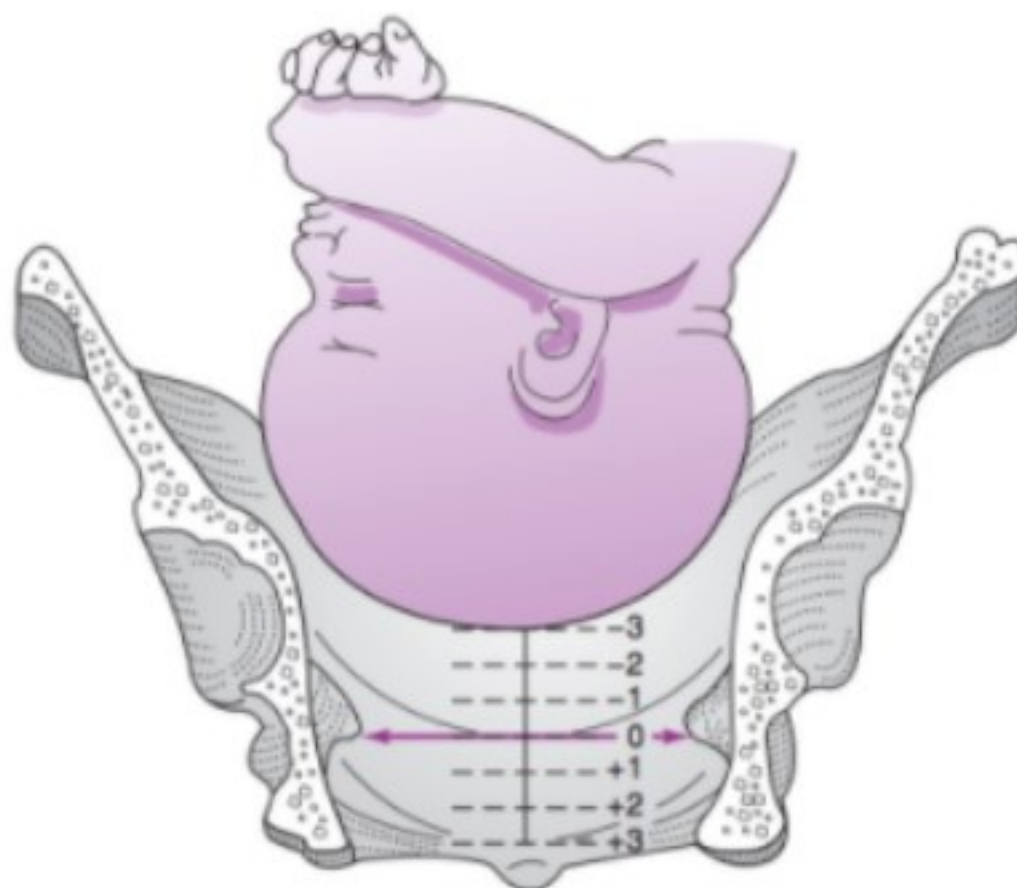
mais frequência se indicado. O equilíbrio hídrico materno (i.e., débito de urina e ingestão intravenosa e oral) deve ser monitorado, e a desidratação e a sobrecarga hídricas devem ser evitadas.

O manejo do desconforto e da dor durante o trabalho de parto e o parto é uma parte necessária da boa prática obstétrica. A solicitação de uma paciente é justificativa suficiente para fornecer alívio da dor durante o trabalho de parto. Técnicas analgésicas e anestésicas específicas são discutidas no Capítulo 24. Algumas pacientes toleram a dor do trabalho de parto usando técnicas aprendidas nos programas de preparação do parto. Métodos comuns de preparação incluem os métodos de Lamaze, de Bradley, de Read, hipnoterapia e ioga pré-natal. Embora as técnicas específicas variem, essas aulas em geral ensinam alívio da dor por meio da aplicação de princípios de educação, apoio emocional, toque, relaxamento, respiração compassada e foco mental. A equipe junto ao leito deve conhecer essas técnicas de manejo da dor e devem dar apoio à decisão da paciente de utilizá-las. Quando esses métodos não fornecem alívio da dor adequado, algumas pacientes solicitarão assistência médica e essas solicitações devem ser respeitadas. De fato, o uso de técnicas analgésicas médicas apropriadas deve ser explicado à paciente e ao seu acompanhante no trabalho de parto e seu uso deve ser encorajado quando clinicamente indicado.

A tranquilização do bem-estar fetal é obtida por meio de monitoração fetal. A monitoração fetal pode ser realizada de forma intermitente ou contínua, dependendo da presença ou ausência de fatores de risco para resultado perinatal adverso. Em pacientes sem fatores de risco obstétricos significativos, a monitoração contínua ou intermitente é aceitável. Se o feto é monitorado intermitentemente, então a frequência cardíaca fetal deve ser auscultada ou o traçado do monitor eletrônico deve ser avaliado pelo menos a cada 30 minutos na fase ativa do primeiro estágio do trabalho de parto e pelo menos a cada 15 minutos no segundo estágio do trabalho de parto. Em pacientes com fatores de risco obstétricos como hipertensão, restrição de crescimento fetal intrauterino, diabetes, ou gestações múltiplas, a monitoração fetal contínua é recomendada.

As contrações uterinas podem ser monitoradas por palpação, por tocodinamômetro ou por cateter de pressão interno. Se monitoradas por palpação, o abdome da paciente deve ser palpado a cada 30 minutos para avaliar a frequência, a duração e a intensidade da contração. Para gestações de risco, as contrações uterinas devem ser monitoradas continuamente junto com a frequência cardíaca fetal. Isso pode ser atingido usando um tocodinamômetro externo ou um cateter de pressão interno na cavidade amniótica. O último método é particularmente útil quando há suspeita de progressão anormal do trabalho de parto ou quando a paciente precisa de ocitocina para aumento do trabalho de parto.

O progresso do trabalho de parto é monitorado por exame da cérvix. Durante a fase latente, especialmente quando as membranas estão rompidas, exames vaginais devem ser feitos poucas vezes, para diminuir o risco de infecção intrauterina. Na fase ativa, a cérvix deve ser avaliada aproximadamente a cada 2 horas. O apagamento e a dilatação cervical e o lugar e a posição da cabeça fetal devem ser registrados (Fig. 7-7). Exames adicionais para determinar se ocorreu dilatação total podem ser requeridos se a paciente relata a urgência de empurrar, ou para



▲ **Figura 7-7** Localizações da cabeça fetal. (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange; 1983.)

examinar prolapso do cordão umbilical ou realizar estimulação do escalpo fetal se for detectada uma desaceleração importante na frequência cardíaca fetal.

A ruptura terapêutica das membranas fetais (amniotomia) tem sido amplamente desacreditada como um meio de indução quando utilizada isolada. Além disso, a ruptura artificial das membranas aumenta o risco de corioamnionite e a necessidade de antibióticos (especialmente se o trabalho de parto é prolongado), bem como o risco de prolapso de cordão se a parte de apresentação não está encaixada. A amniotomia pode, contudo, fornecer informação sobre o volume de líquido amniótico e a presença de mecônio. Além disso, a ruptura das membranas pode causar um aumento na contratilidade uterina. A amniotomia não deve ser realizada rotineiramente. Ela deve ser utilizada quando a monitoração uterina ou fetal interna é requerida e pode ser útil quando a intensificação da contratilidade uterina na fase ativa do trabalho de parto é indicada. Deve-se tomar cuidado na palpação do cordão umbilical e evitar deslocar a cabeça fetal. A frequência cardíaca fetal deve ser registrada antes, durante e imediatamente após o procedimento.

► O segundo estágio do trabalho de parto

No início do segundo estágio do trabalho de parto, a mãe geralmente sente um desejo de fazer um esforço expulsivo com cada contração. Essa pressão abdominal, junto com a força das contrações uterinas, expelle o feto. Durante o segundo estágio do trabalho de parto, a descida da cabeça fetal é mensurada para avaliar o progresso do trabalho de parto. A descida do feto é avaliada mensurando-se a relação da porção óssea da cabeça fetal até o nível das espinhas isquiáticas maternas (localização) (Fig. 7-7). Quando a porção principal do crânio fetal está no nível das espinhas isquiáticas, a localização é "0". O método defendido pelo American College of Obstetricians and Gynecologists para descrever a localização é estimar o número de centímetros a partir

das espinais isquiáticas. Por exemplo, quando a porção principal da cabeça está 2 cm acima das espinais isquiáticas, isso é relatado como localização -2; quando a porção principal do crânio é 3 cm abaixo das espinais isquiáticas, isso é relatado como +3. Alguns profissionais acham isso útil para se referir à localização em terços estimados da pelve materna. Uma correlação aproximada desses dois métodos seria como segue: 2 cm = +1, 4 cm = +2 e 6 cm = +3.

O segundo estágio geralmente dura de 30 minutos a 3 horas nas mulheres primigestas e de 5 a 30 minutos em mulheres multiparas. A duração média é de 50 minutos em uma primípara e de 20 minutos em uma multipara. Esses tempos podem variar dependendo dos esforços de expulsão da mãe, a qualidade das contrações uterinas e o tipo de analgesia.

► Parto

Quando observa-se a cabeça fetal coroando, o parto é iminente. Manejo cuidadoso pelo profissional com esforços controlados da mãe minimizarão o trauma perineal. A episiotomia de rotina é desnecessária e está associada com perda sanguínea materna aumentada, risco aumentado de ruptura do esfíncter anal (extensão de terceiro grau) e da mucosa retal (extensão de quarto grau) e retardo de a paciente retomar a atividade sexual. Extensão adicional acompanha extrusão da cabeça além do introito. Uma vez que a cabeça é expulsa, a via aérea é limpa de sangue e de líquido amniótico usando um aparelho de sucção. A cavidade oral é limpa inicialmente, seguida por limpeza das narinas.

Após a limpeza das vias aéreas, o dedo indicador é usado para verificar se o cordão umbilical envolve o pescoço. Se ocorrer, o cordão pode geralmente ser deslizado sobre a cabeça do bebê. Se o cordão estiver muito apertado, ele pode ser cortado entre dois grampos.

A liberação do ombro anterior é adicionada por leve tração para baixo sobre a cabeça rodada externamente (Fig. 7-8). O



▲ Figura 7-8 Liberação do ombro anterior.



▲ Figura 7-9 Liberação do ombro posterior.

ombro posterior é então liberado por leve tração para cima sobre a cabeça (Fig. 7-9). O plexo braquial pode ser lesionado se for usada força excessiva. Após essas manobras, o corpo, as pernas e os pés são liberados com tração leve sobre os ombros.

Após o parto, o sangue será introduzido da placenta para o recém-nascido se o bebê for mantido abaixo do introito da mãe. O clampeamento retardado do cordão pode resultar em hiperbilirrubinemia neonatal à medida que sangue adicional é transferido para o bebê recém-nascido. Geralmente, um recém-nascido robusto pode ser liberado diretamente do introito para o abdome e esperar os braços de uma mãe saudável e alerta. Colocar a criança pele a pele (abdome a abdome) resulta em aquecimento ideal para o recém-nascido. Depois o cordão, que foi duplamente clampeado, pode ser cortado entre os grampos pelo profissional, pela mãe ou pelo parceiro.

► Terceiro estágio do trabalho de parto

Imediatamente após o bebê nascer, a cérvix e a vagina devem ser inspecionadas para ver se há lacerações ativamente sangrando, e reparo cirúrgico deve ser realizado conforme necessário. O reparo das lacerações vaginais deve ser realizado usando material de sutura absorvível, 2 a 0 ou 3 a 0. A inspeção e o reparo da cérvix, da vagina e do períneo são muitas vezes mais fáceis antes do descolamento da placenta, antes de o sangramento uterino obscurecer a visualização.

O descolamento da placenta geralmente ocorre dentro de 2 a 10 minutos do final do segundo estágio, mas pode levar 30 minutos ou mais para separar espontaneamente. Sinais de descolamento da placenta são como segue: (1) uma amostra fresca de sangue aparece pela vagina, (2) o cordão umbilical estende-se para fora da vagina, (3) o fundo do útero eleva-se e (4) o útero torna-se firme e globular. Quando esses sinais aparecem, é seguro colocar tração sobre o cordão. A tração suave, com ou sem contrapressão entre a sínfise e o fundo para prevenir a descida do útero, permite a saída da placenta.

Após a saída da placenta, a atenção é direcionada para prevenção de sangramento excessivo pós-parto. As contrações

uterinas que reduzem esse sangramento podem ser aumentadas com massagem uterina e/ou infusão de uma solução diluída de ocitocina. A placenta deve ser examinada para assegurar remoção completa e detectar anormalidades placentárias.

► Puerpério

O puerpério consiste do período após a saída do bebê e da placenta até cerca de seis semanas após o parto. O período pós-parto imediato (dentro da primeira hora do parto) é um momento crucial para ajuste fisiológico e emocional materno e neonatal. Durante esta hora, a pressão arterial materna, a frequência cardíaca e a perda de sangue uterino devem ser monitoradas constantemente. Normalmente, é durante esse momento que ocorre a maioria das hemorragias pós-parto, basicamente como resultado de relaxamento uterino, fragmentos placentários retidos ou lacerações não reparadas. O sangramento oculto (p.ex., formação de hematoma na parede vaginal) pode se manifestar como dor pélvica crescente.

Ao mesmo tempo, a ligação materna com o recém-nascido está se desenvolvendo e idealmente a amamentação é iniciada. O início precoce da amamentação é benéfico para a saúde da mãe e do recém-nascido. Ambos se beneficiam porque os bebês são extremamente alertas e programados para agarrar-se à mama durante esse período. Os pares mãe-bebê que iniciam a amamentação cedo têm mais capacidade de continuar a amamentação por períodos de tempo mais longos. Para a mãe, o aleitamento acelera a involução do útero, reduzindo assim a perda sanguínea por meio do aumento das contrações uterinas. Para o recém-nascido, existem vantagens imunológicas importantes. Por exemplo, vários anticorpos maternos estão presentes no leite materno, que fornecem ao recém-nascido imunidade passiva contra determinadas infecções. Também a imunoglobulina (Ig) A, uma imunoglobulina secretora presente em quantidades significativas no leite materno, protege o intestino do bebê prevenindo inserção de bactérias prejudiciais para as células da superfície mucosa do intestino. Acredita-se também que os linfócitos maternos passam pelo intestino do bebê e iniciam processos imunológicos que ainda não são completamente compreendidos. Além dos benefícios imunológicos, o leite materno é a fonte nutricional ideal para o recém-nascido. Além disso, é de baixo custo e é geralmente em bom suprimento. Devido a todas as vantagens (acima está apenas uma lista parcial dos benefícios), estimular a amamentação bem-sucedida é um objetivo de saúde importante.

► Indução e manejo ativo do trabalho de parto

A indução do trabalho de parto é o processo de iniciar o trabalho de parto por meios artificiais; o manejo ativo é a estimulação artificial do trabalho de parto que começou de forma espontânea. A indução do trabalho de parto deve ser realizada apenas após avaliação apropriada da mãe e do feto. Adicionalmente, os riscos, benefícios e alternativas para indução em cada caso devem ser avaliados e explicados à paciente. Na ausência de

Quadro 7-2 Método de Bishop de escore pélvico para indução eletiva do trabalho de parto

Exame	Pontos		
	1	2	3
Dilatação cervical (cm)	1-2	3-4	5-6
Apagamento cervical (%)	40-50	60-70	80
Plano de apresentação	- 1, - 2	0	+ 1, 2
Consistência da cérvice	Média	Mole	...
Posição da cérvice	Meio	Anterior	...

Indução eletiva do trabalho de parto pode ser realizada seguramente quando o escore pélvico é 9 ou mais.

(Modificado e reproduzido, com permissão, de Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:266.)

indicações médicas para indução, a maturidade fetal deve ser confirmada pela data exata da gravidez, medidas de ultrassonografia no primeiro trimestre e/ou análise do líquido amniótico. A avaliação do estado cervical quanto ao apagamento e ao amolecimento é importante para predizer o sucesso da indução e é altamente recomendada antes de qualquer indução eletiva (Quadro 7-2). Em geral, a indução deve ser feita em resposta às indicações específicas e não deve ser feita eletivamente antes de 39 semanas de gestação.

A. Indicações

As seguintes são indicações comuns para indução do trabalho de parto:

- 1. Materna** — Pré-eclâmpsia, diabetes melito, doença cardíaca.
- 2. Fetal** — Gravidez prolongada, incompatibilidade de Rh, anormalidade fetal, corioamnionite, ruptura prematura das membranas, insuficiência placentária, suspeita de restrição de crescimento intrauterino.

B. Contraindicações

As contraindicações absolutas para indução do trabalho de parto incluem pelve contraída; placenta prévia; cicatriz uterina devido à secção longitudinal prévia, miomectomia entrando no endométrio, histerotomia, ou cirurgia de unificação e posição transversa.

A indução do trabalho de parto deve ser realizada com cuidado nas seguintes situações: apresentação pélvica, oligoidrânio, gestação múltipla, grande multiparidade, cesariana prévia com cicatriz transversa, prematuridade, suspeita de macrosomia fetal.

► Complicações da indução do trabalho de parto

A. Para a mãe

Em muitos casos, a indução do trabalho de parto, expõe a mãe a mais sofrimento e desconforto do que a espera criteriosa e parto vaginal ou cesáreo subsequente. Os riscos a seguir devem ser considerados: (1) falha de indução com risco aumentado de cesariana; (2) inércia uterina e trabalho de parto prolongado; (3) trabalho de parto distólico e hipertonia uterina, causando deslocamento prematuro da placenta, ruptura do útero e laceração da cérvix; (4) infecção intrauterina; e (5) hemorragia pós-parto.

B. Para o feto

Um parto induzido expõe o bebê ao risco de prematuridade se a data estimada da concepção foi calculada de forma imprecisa. O parto precipitado pode resultar em lesão física. O prolapso do cordão pode acompanhar amniotomia. A administração imprudente de ocitocina ou observação inadequada durante a indução podem levar a anormalidades na frequência cardíaca fetal ou parto de um bebê com escores de Apgar baixos.

► Métodos de amadurecimento cervical

O amadurecimento cervical antes da indução do trabalho de parto pode facilitar o início e a progressão do trabalho de parto e aumentar a chance de parto vaginal, particularmente em pacientes primíparas.

A. Prostaglandina

Duas formas de prostaglandinas são comumente utilizadas para amadurecimento cervical antes da indução a termo: misoprostol (PGE_1) e dinoprostona (PGE_2). Embora apenas a dinoprostona*, comercialmente disponível como gel de prostaglandina, seja atualmente aprovada pela Food and Drug Administration para esse uso, o uso de misoprostol sem prescrição para amadurecimento cervical é amplamente praticado. Na verdade, embora o misoprostol e a dinoprostona aplicados localmente via intravaginal possam fornecer melhora significativa no escore de Bishop, uma meta-análise de estudos controlados, randomizados concentrando-se no amadurecimento cervical e na indução do trabalho de parto descobriu que com o tempo até o parto foi mais curto e a taxa de cesariana foi mais baixa no grupo do misoprostol.

A dinoprostona vem pré-embalada em uma seringa de dose única contendo 0,5 mg de PGE_2 em 2,5 mL de um gel viscoso de dióxido de silicone coloidal em triacetina. A seringa é inserida a um cateter de plástico mole para administração intracervical, e o cateter é protegido para ajudar a prevenir a aplicação acima do orifício cervical interno. O misoprostol é fabricado em comprimidos não sulcados de 100 μg e sulcados de 200 μg que podem ser administrados por via oral, vaginal e retal. A PGE_2 não deve ser utilizada em pacientes com história de asma, glaucoma, ou

infarto do miocárdio. Sangramento vaginal inexplicado, corioamnionite, ruptura das membranas e cesariana prévia são contraindicações relativas para o uso de prostaglandinas para amadurecimento cervical.

Para amadurecimento cervical e indução a termo, o misoprostol é administrado via vaginal em uma dose de 25 μg a cada 4 a 6 horas. Com dinoprostona, normalmente deve-se esperar 12 horas para amadurecimento cervical, após o qual a indução com ocitocina deve ser iniciada. PGE_1 e PGE_2 possuem efeitos colaterais e perfis de risco similares, incluindo desaceleração da frequência cardíaca fetal, sofrimento fetal, cesariana de emergência, hipertonicidade uterina, náusea, vômitos, febre e infecção periparto. Contudo, uma revisão atual da literatura não indica quaisquer diferenças significativas nos efeitos colaterais relatados entre os grupos de controle e de tratamento com amadurecimento cervical com prostaglandina.

B. Cateter-balão

Uma sonda de Foley com um balão de 25 a 50 mL é introduzido na endocérvice acima do orifício interno usando uma pinça. O balão é então inflado com solução salina estéril, e o cateter é retirado gentilmente até o nível do orifício cervical interno. Esse método deve induzir amadurecimento cervical durante 8 a 12 horas. A cérvix será dilatada 2 a 3 cm quando o balão cai, o que tornará a amniotomia possível, mas o apagamento pode estar inalterado.

C. Dilatadores higroscópicos

Laminárias são feitas de troncos dessecados das algas-marinhas de água fria *Laminaria digitata* ou *L. japonica*. Quando colocadas na endocérvice por 6 a 12 horas, a laminária aumenta de diâmetro 3 a 4 vezes extraíndo água dos tecidos cervicais, intumescendo gradualmente e expandindo o canal cervical. Os dilatadores sintéticos como lamipel, uma esponja polimerizada com álcool polivinílico e impregnada com 450 mg de sulfato de magnésio e dilapan, que é feito de um polímero hidrofílico não tóxico estável de poliácridonitrila, também são considerados altamente eficazes na dilatação cervical mecânica.

► Métodos de indução do trabalho de parto

A. Ocitocina

A administração intravenosa de uma solução muito diluída de ocitocina é o meio médico mais efetivo para indução do trabalho de parto. A ocitocina aumenta o padrão rítmico inerente de motilidade uterina, que muitas vezes torna-se clinicamente evidente durante o último trimestre e aumenta à medida que o termo se aproxima.

A dosagem deve ser individualizada. A administração de ocitocina é determinada com um ensaio biológico: a menor dose efetiva possível deve ser determinada para cada paciente e depois utilizada para iniciar e manter o trabalho de parto. Quando esse método é utilizado, é necessária observação constante por profissionais qualificados.

Na maioria dos casos é suficiente adicionar 1 mL de ocitocina (10 unidades de ocitocina para 1 L de soro glicosado 5% [1 mU/mL]). Um esquema de infusão de ocitocina aceitável é começar a indução

* N. de R.T. No Brasil, somente o misoprostol está disponível comercialmente para uso exclusivo em hospitais e sob supervisão médica.

ou aumento em 1 mU/min, de preferência com uma bomba de infusão ou outro sistema de parto acurado, e aumentar a ocitocina em incrementos de 2 mU em intervalos de 15 minutos.

Quando as contrações de 50 a 60 mmHg (pela pressão do monitor interno) ou que duram 40 a 60 segundos (pelo monitor externo) ocorrem em intervalos de 2,5 a 4 minutos, a dose de ocitocina não deve ser aumentada. A infusão de ocitocina é interrompida sempre que hiperestimulação ou sofrimento fetal for identificado, mas pode ser reiniciada quando a frequência cardíaca tranquilizadora e os padrões de atividade uterina estiverem nos níveis normais.

B. Amniotomia

Desacelerações precoces e variáveis da frequência cardíaca fetal são observadas relativamente comuns com amniotomia. Todavia, a amniotomia pode ser uma maneira efetiva de induzir o trabalho de parto em casos cuidadosamente selecionados com escores de Bishop altos. A liberação de líquido amniótico encurta os fusos musculares do miométrio; a força e a duração das contrações são por isso aumentadas e segue-se uma sequência de contração mais rápida. As membranas devem ser rompidas com um rompedor de membrana amniótica. Não se deve fazer esforço para separar as membranas e nem deslocar a cabeça para cima para drenar o líquido amniótico. Como a amniotomia não provou ser efetiva em aumentar o trabalho de parto uniformemente, recomenda-se que a fase ativa do trabalho de parto inicie antes de realizar amniotomia para aumento. A amniotomia em casos selecionados, embora aumente levemente o risco de morbidade infecciosa, pode encurtar o curso do trabalho de parto sem aumentar ou reduzir a incidência de parto operatório.

Bernal AL. Overview of current research in parturition. *Exp Physiol* 2000;86:213-222. PMID: 11429638.

Eason E, Labrecque M, Wells G, Feldman P. Preventing perineal trauma during childbirth: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2000;95:464-471. PMID: 10711565.

el-Turkey M, Grant JM. Sweeping of the membrane is an effective method of induction of labor in prolonged pregnancy: A report of a randomized trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:455-458. PMID: 1637758.

Forman A, Ulmsten U, Bányai J, Wingerup L, Uldbjerg N. Evidence for a local effect of intracervical prostaglandin E₂. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:756-60. PMID: 6954849.

Fraser WD, Sokol R. Amniotomy and maternal position in labor. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:535-545. PMID: 1521383.

Goldberg AB, Greenberg BS, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344:38-41. PMID: 11136959.

Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:389-94. PMID: 17486457.

Harbort GM Jr. Assessment of uterine contractility and activity. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:546-558. PMID: 1521384.

Kazzi GM, Bottoms SF, Rosen MG. Efficacy and safety of *Laminaria digitata* for preinduction ripening of the cervix. *Obstet Gynecol* 1982;60:440-443. PMID: 7121931.

Klein MC, Gauthier RJ, Robbins JM, et al. Relationship of episiotomy to perineal trauma and morbidity, sexual dysfunction, and pelvic floor relaxation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:591-598. PMID: 8092203.

Lange AP, Secher NJ, Westergaard JG, Skovgaard I. Prelabor evaluation of inducibility. *Obstet Gynecol* 1982;60:137-147. PMID: 7155472.

Martin JN Jr, Morrison JC, Wiser WL. Vaginal birth after cesarean section: The demise of routine repeat abdominal delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988;15:719-736. PMID: 3226673.

McColgin SW, Hampton HL, McCaul JF, Howard PR, Andrew ME, Morrison JC. Stripping membranes at term: Can it safely reduce the incidence of postterm pregnancy? *Obstet Gynecol* 1990;76:678-680. PMID: 2216203.

Owen J, Hauth JC. Oxytocin for the induction or augmentation of labor. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:464-475. PMID: 1521376.

Renfrew MJ, Hannah W, Albers L, Floyd E. Practices that minimize trauma to the genital tract in childbirth: A systematic review of the literature. *Birth* 1998;25:143-160. PMID: 9767217.

Sheiner E, Segal D, Shoham-Vardi I, Bem-Tov J, Katz M, Mazor M. The impact of early amniotomy on mode of delivery and pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:63-67. PMID: 1104532.

Yamazaki H, Torigoe K, Numata O, et al. Neonatal clinical outcome after elective cesarean section before the onset of labor at the 37th and 38th week of gestation. *Pediatr Int* 2003;4:379-82. PMID: 12911470.

Fisiologia materna durante a gravidez e fisiologia fetal e neonatal inicial

Amy A. Flick, MD
Daniel A. Kahn, MD, PhD

8

A gravidez envolve inúmeras mudanças na anatomia, na fisiologia e na bioquímica, que podem desafiar as reservas maternas. Um conhecimento básico dessas adaptações é crucial para entender as medidas laboratoriais normais, conhecer os fármacos que podem precisar de ajustes na dose e reconhecer as mulheres que são predispostas a complicações médicas durante a gravidez.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

► Mudanças anatômicas

Com o aumento do útero e a elevação do diafragma, o coração gira sobre seu eixo longo em um deslocamento superior esquerdo. Como resultado dessas mudanças, o batimento apical (ponto de intensidade máxima) desloca-se lateralmente. Todavia, o tamanho do coração aumenta cerca de 12%, resultado de um aumento na massa miocárdica e no volume intracardíaco (aproximadamente 80 mL). As mudanças vasculares incluem hipertrofia do músculo liso e uma redução no conteúdo de colágeno.

► Volume de sangue

A expansão do volume de sangue inicia precocemente no primeiro trimestre, aumenta com rapidez no segundo trimestre e atinge o platô perto da 30ª semana (Fig. 8-1). A elevação de aproximadamente 50% em volume plasmático, que é responsável pela maior parte do aumento, resulta de uma cascata de efeitos desencadeados por hormônios da gravidez. Por exemplo, a produção aumentada de estrogênio pela placenta estimula o sistema renina-angiotensina, que, por sua vez, leva a níveis circulantes mais altos de aldosterona. A aldosterona promove a reabsorção de Na⁺ renal e a retenção de água. A progesterona também participa da expansão do volume plasmático por meio de um mecanismo pouco compreendido; a capacitância venosa aumentada é outro fator importante. Somatomamotrofina coriônica humana, progesterona e talvez outros hormônios promovem eritropoiese, resultando no aumento de aproximadamente 30% na massa de hemácias.

A magnitude do aumento no volume de sangue varia de acordo com o tamanho da mulher, o número de gestações prévias e o número de fetos que ela carrega. Essa hipervolemia da gravidez compensa a perda sanguínea materna no parto, que é em média 500 a 600 mL para parto vaginal e 1.000 mL para cesariana.

► Débito cardíaco

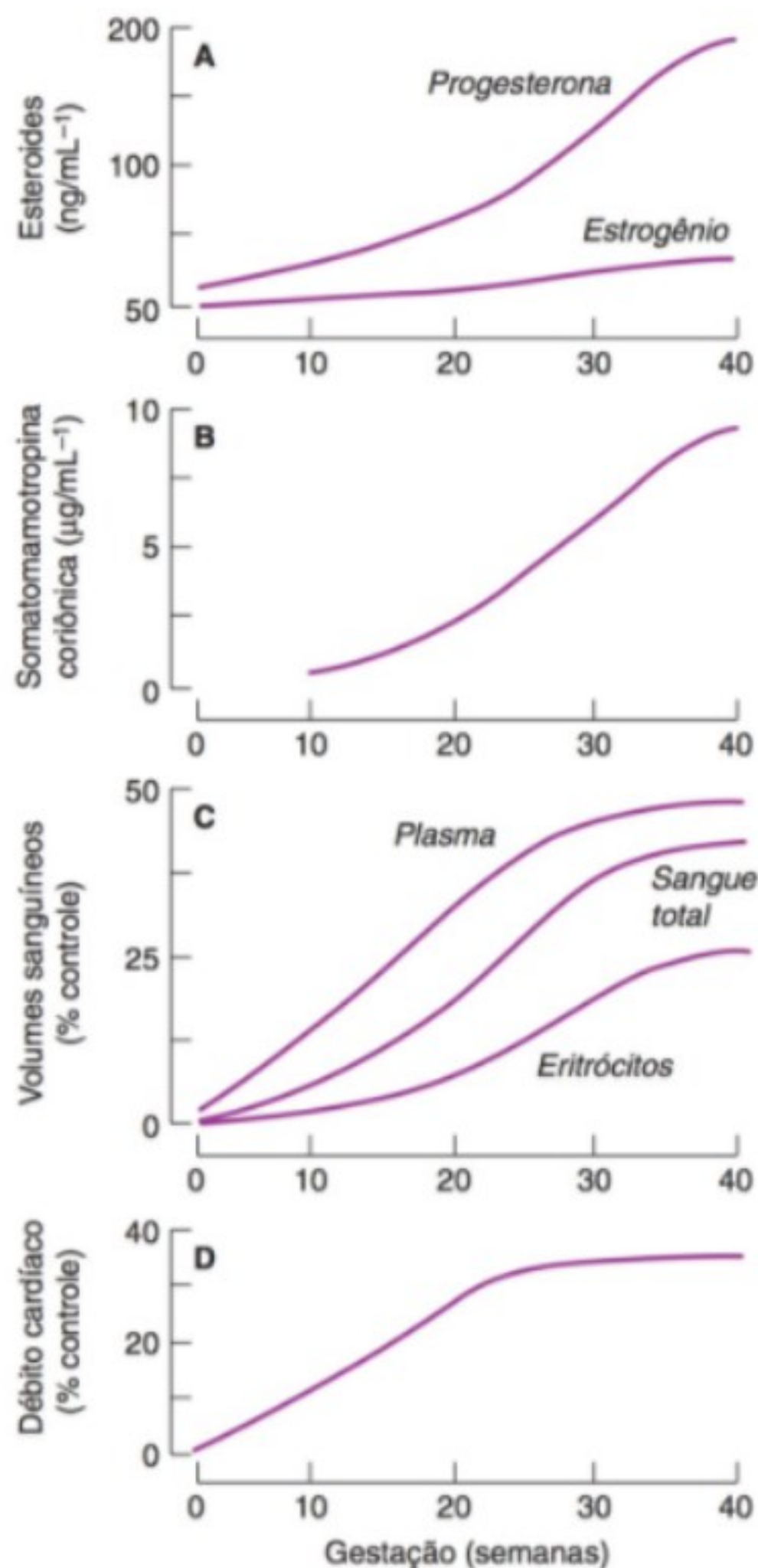
O débito cardíaco aumenta cerca de 40% durante a gravidez, com valores máximos atingidos em 20 a 24 semanas de gestação. Considera-se que essa elevação no débito cardíaco resulta de mudanças hormonais da gravidez, bem como do efeito *shunt* arteriovenoso da circulação uteroplacentária.

O volume sistólico aumenta 25 a 30% durante a gravidez, alcançando volumes máximos em 12 a 24 semanas de gestação (Fig. 8-2). Assim, as elevações no débito cardíaco após 20 semanas de gestação dependem crucialmente da elevação da frequência cardíaca. O débito cardíaco máximo está associado a um aumento de 24% no volume sistólico e a um aumento de 15% na frequência cardíaca. O débito cardíaco aumenta no trabalho de parto em associação a contrações dolorosas, as quais aumentam o retorno venoso e ativam o sistema nervoso simpático. O débito cardíaco aumenta ainda mais, embora transitoriamente, no período expulsivo.

O volume sistólico é sensível à posição materna. No decúbito lateral, o volume sistólico permanece praticamente o mesmo desde 20 semanas de gestação até o termo, mas na posição supina o volume sistólico diminui após 20 semanas e pode até diminuir para níveis anteriores à gravidez em 40 semanas de gestação.

A frequência cardíaca materna em repouso, que aumenta progressivamente durante o curso da gestação, é em média a termo cerca de 15 batimentos/min a mais do que a frequência cardíaca da não gestante (Fig. 8-2). É claro, exercício, estresse emocional, calor, fármacos e outros fatores podem aumentar mais a frequência cardíaca.

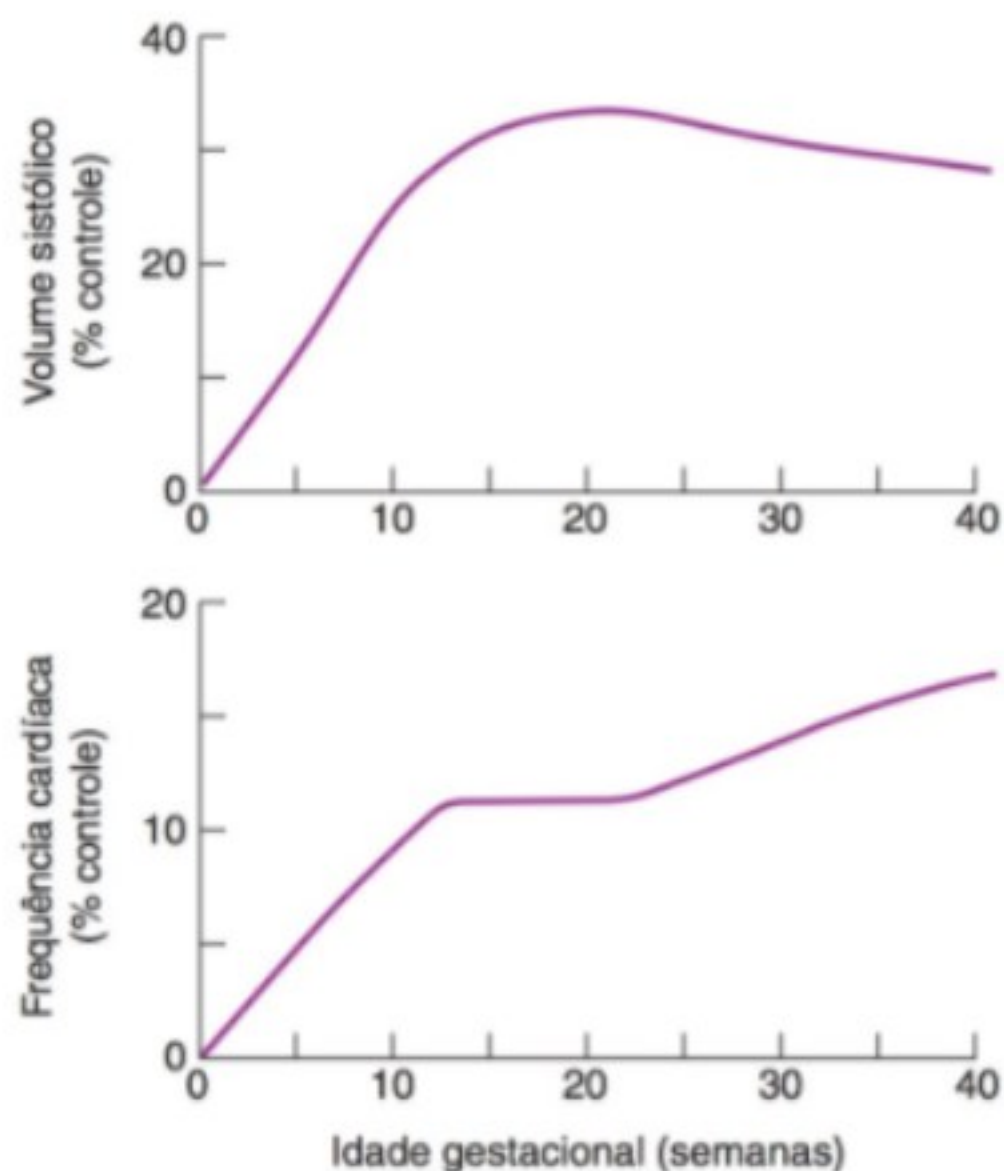
Gestações múltiplas possuem efeitos ainda mais profundos sobre o sistema cardiovascular materno. Em gestações gemelares, o débito cardíaco é aproximadamente 20% maior do que de gestações de um bebê, devido ao maior volume sistólico (15%)



▲ **Figura 8-1** Aumentos nos hormônios maternos (A, B), volume sanguíneo (C) e débito cardíaco (D) durante a gestação. A porcentagem de controle (% controle) representa o acréscimo relativo aos valores fora da gravidez. (Modificada, com permissão, de Longo LD. Maternal blood volume and cardiac output during pregnancy: A hypothesis of endocrinologic control. *Am J Physiol* 1983;245:R720.)

e à frequência cardíaca maior (3,5%). Outras diferenças incluem dimensões maiores do ventrículo esquerdo no término da diástole e massa muscular maior.

O débito cardíaco em geral é resistente ao estresse postural. Por exemplo, a diminuição no débito cardíaco que se desenvolve imediatamente após ficar em pé não ocorre no meio do terceiro trimestre, embora possa ocorrer alguma redução mais cedo na gravidez. No terceiro trimestre, a posição supina pode reduzir o débito cardíaco e a pressão arterial causados por compressão da



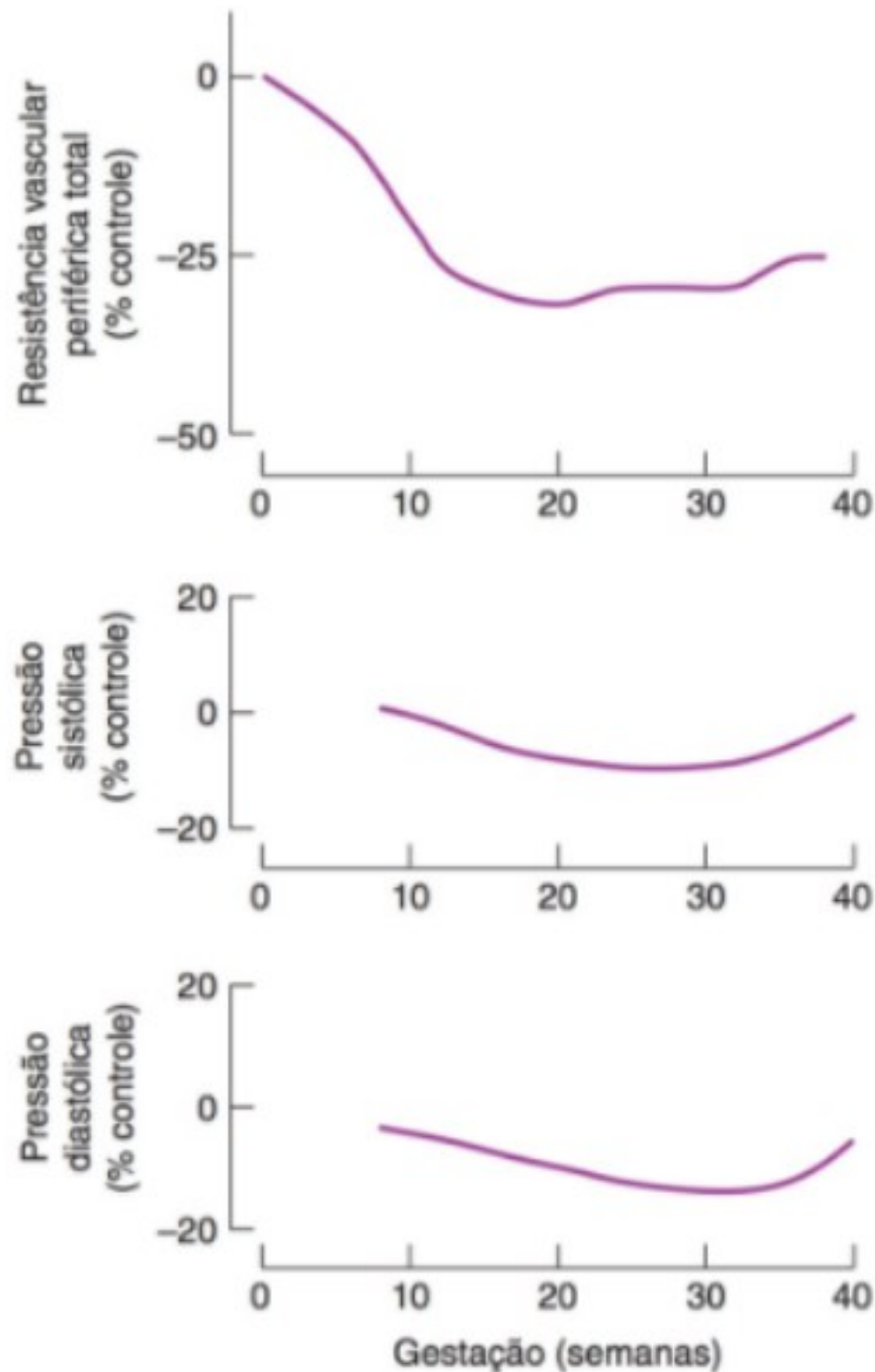
▲ **Figura 8-2** Aumentos no volume sistólico materno e na frequência cardíaca. A porcentagem de controle representa acréscimo relativo às medidas nas pacientes que não estão grávidas. (Reproduzida, com permissão, de Koos BJ. Management of uncorrected, palliated, and repaired cyanotic congenital heart disease in pregnancy. *Prog Ped Cardiol* 2004;19:250.)

veia cava pelo útero gravídico com uma redução associada no retorno venoso para o coração. Aproximadamente 10% das grávidas desenvolverão síndrome hipotensiva supina, caracterizada por hipotensão, bradicardia e síncope. Essas mulheres são particularmente sensíveis à compressão da veia cava devido à capacitância reduzida nos colaterais venosos. Colocar a gestante em uma posição de decúbito lateral direito ou esquerdo irá aliviar a compressão da veia cava, aumentar o retorno sanguíneo para o coração e restaurar o débito cardíaco e a pressão arterial.

► Pressão arterial

A pressão arterial sistêmica diminui levemente durante a gravidez, alcançando um nadir em 24 a 28 semanas de gestação. A pressão de pulso aumenta porque a queda é maior para pressões diastólicas do que sistólicas (Fig. 8-3). As pressões sistólicas e diastólicas (e a pressão arterial média) aumentam para níveis pré-gravidez por aproximadamente 36 semanas.

A pressão venosa aumenta de forma progressiva nas extremidades inferiores, principalmente quando a paciente está na posição supina, sentada ou em pé. A elevação na pressão venosa, que pode causar edema e varicosites, resulta da compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico e possivelmente pela pressão da parte de apresentação fetal sobre as veias ilíacas comuns. Deitar em decúbito lateral minimiza as mudanças na pressão venosa. Conforme esperado, a pressão venosa



▲ **Figura 8-3** Mudanças na resistência vascular periférica materna e nas pressões arteriais durante a gestação. As pressões foram verificadas na posição de decúbito lateral esquerdo. A porcentagem de controle representa a mudança relativa a partir dos valores sem gravidez. (Modificada, com permissão, de Thornburg KL, Jacobson SL, Giraud GD, Morton MJ. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin Perinatol* 2000;24:11-14; Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, et al. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med* 1980;68:97-104.)

nas extremidades inferiores cai imediatamente após o parto. A pressão venosa nas extremidades superiores é inalterada pela gravidez.

► Resistência vascular periférica

A resistência vascular diminui no primeiro trimestre, alcançando um nadir de aproximadamente 34% abaixo dos níveis sem gravidez por 14 a 30 semanas de gestação com um leve aumento no termo (Fig. 8-3). As mudanças hormonais da gravidez provavelmente desencadeiam essa queda na resistência vascular aumentando os vasodilatadores locais, tais como óxido nítrico, prostaciclina e possivelmente adenosina. O parto está associado com uma diminuição de quase 40% na resistência vascular periférica, embora a pressão arterial média geralmente seja mantida devido à elevação associada no débito cardíaco.

► Distribuição do fluxo sanguíneo

Em termos absolutos, o fluxo sanguíneo aumenta para o útero, os rins, a pele, a mama e possivelmente outros órgãos maternos; o aumento total do fluxo nos órgãos reflete praticamente todo acréscimo no débito cardíaco materno. Contudo, quando expresso como uma porcentagem de débito cardíaco, o fluxo sanguíneo em alguns desses órgãos pode não ser elevado comparado com o estado sem gravidez.

O fluxo sanguíneo para o útero aumenta de uma maneira dependente da idade gestacional. O fluxo sanguíneo uterino pode ser de até 800 mL/min, que é aproximadamente quatro vezes o valor na ausência de gravidez. O fluxo aumentado durante a gravidez resulta da resistência relativamente baixa na circulação uteroplacentária.

O fluxo sanguíneo renal aumenta cerca de 400 mL/min acima dos níveis fora da gravidez, e o fluxo sanguíneo para as mamas aumenta aproximadamente 200 mL/min. O fluxo sanguíneo para a pele também aumenta, principalmente nas mãos e nos pés. O aumento do fluxo sanguíneo na pele ajuda a dissipar o calor produzido pelo metabolismo na mãe e no feto.

Exercício vigoroso, que desvia o fluxo sanguíneo para músculos grandes, tem o potencial de diminuir a perfusão uteroplacentária e dessa forma a liberação de O_2 para o feto. As mulheres que já estão adaptadas a uma rotina de exercícios podem em geral continuar o programa na gravidez; contudo, as gestantes devem discutir seus planos de exercícios com o obstetra.

SOPROS E RITMO CARDÍACOS

As mudanças fisiológicas da gravidez alteram vários achados clínicos. Por exemplo, sopros de ejeção sistólica, que resultam de débito cardíaco aumentado e viscosidade sanguínea diminuída, podem ser detectados em 90% ou mais das gestantes. Portanto, deve-se ter cuidado ao interpretar sopros sistólicos nas gestantes.

O primeiro som cardíaco pode ser dividido, com ruído aumentado de ambas as porções, e o terceiro som cardíaco também pode ser mais alto. Sopros ou ruídos contínuos podem ser ouvidos na borda esquerda do esterno, que surgem da artéria torácica interna (mamária).

A gravidez diminui o limiar para taquicardia supraventricular reentrante. A gravidez normal também pode ser acompanhada por taquicardia sinusal, bradicardia sinusal e contrações prematuras atriais e ventriculares isoladas.

As mudanças eletrocardiográficas podem incluir um deslocamento de 15 a 20° para a esquerda no eixo elétrico. As mudanças na repolarização ventricular podem resultar em depressão do segmento ST ou achatamento da onda T. Contudo, a gravidez não altera a amplitude e a duração da onda P, do complexo QRS, ou da onda T.

SISTEMA PULMONAR

► Mudanças anatômicas

A gravidez altera a circulação de vários tecidos envolvidos na respiração. Por exemplo, a dilatação capilar causa congestão da

nasofaringe, da laringe, da traqueia e dos brônquios. Marcas vasculares pulmonares proeminentes observadas no raio X são consistentes com aumento do volume de sangue pulmonar.

À medida que o útero aumenta, o diafragma é elevado até 4 cm. A caixa torácica é deslocada para cima, aumentando o ângulo das costelas com a coluna. Essas mudanças aumentam o diâmetro torácico inferior em cerca de 2 cm e a circunferência torácica até 6 cm. A elevação do diafragma não prejudica sua função. Os músculos abdominais possuem menos tônus e atividade durante a gravidez, fazendo com que a respiração dependa mais do diafragma.

► Volumes e capacidades pulmonares

Vários volumes e capacidades pulmonares são alterados pela gravidez (Quadro 8-1). O volume do espaço morto aumenta devido ao relaxamento da musculatura das vias aéreas

Quadro 8-1 Efeitos da gravidez sobre os volumes e as capacidades pulmonares

	Definição	Mudança
I. Volumes		
Corrente	Volume inspirado e expirado com cada ciclo respiratório normal	↑ 35-50%
Reserva inspiratória	Volume máximo que pode ser inspirado após o final da inspiração corrente normal	↓
Reserva expiratória	Volume máximo que pode ser expirado a partir do final da expiração corrente em repouso	↓ 20%
Residual	Volume que permanece nos pulmões após expiração máxima	↓ 20%
II. Capacidades		
Pulmonar total	Volume total no final da inspiração máxima	↓ 5%
Vital	Volume máximo expirado após inspiração máxima	→
Inspiratória	Volume máximo inspirado a partir do final da expiração corrente	↑ 5-10%
Funcional	Volume no final da expiração corrente que se mistura com o ar corrente na inspiração	↓ 20%

condutoras. O volume corrente e a capacidade inspiratória aumentam. A elevação do diafragma está associada com uma redução na capacidade pulmonar total e na capacidade residual funcional. A última envolve uma diminuição na reserva expiratória e nos volumes residuais.

► Respiração

A gravidez tem pouco efeito sobre a frequência respiratória. Portanto, o aumento na ventilação minuto (aproximadamente 50%) resulta da elevação no volume corrente. Esse acréscimo na ventilação minuto é desproporcionalmente maior do que a elevação (cerca de 20%) no consumo de oxigênio total nos tecidos musculares maternos (cardíaco, respiratório, uterino, esquelético) e nos produtos do genoma fetal (placenta, feto). A hiperventilação, que diminui a PCO_2 arterial materna para aproximadamente 27 a 32 mmHg, resulta em uma alcalose respiratória leve (pH do sangue 7,4 a 7,5). A hiperventilação e a circulação hiperdinâmica aumentam levemente a PO_2 arterial.

Níveis aumentados de progesterona parecem ter um papel crucial na hiperventilação da gravidez, que se desenvolve precocemente no primeiro trimestre. Como na fase lútea do ciclo menstrual das mulheres não grávidas, o aumento da ventilação parece ser causado pela ação de progesterona nos neurônios centrais envolvidos na regulação respiratória. O efeito respiratório total parece ser uma diminuição no limiar e um aumento na sensibilidade das respostas quimiorreflexas ao CO_2 . A hiperventilação materna pode ser protetora já que previne o feto de ser exposto a altas tensões de CO_2 , que podem afetar adversamente o desenvolvimento do controle respiratório e de outros mecanismos reguladores cruciais.

A medida funcional da ventilação também pode mudar de acordo com a postura e a duração da gravidez. Por exemplo, a frequência expiratória máxima, que diminui durante toda a gestação nas posições sentada e em pé, é particularmente comprometida na posição supina.

SISTEMA RENAL

► Mudanças anatômicas

Durante a gravidez, o comprimento dos rins aumenta 1 a 1,5 cm, com um aumento proporcional no peso. Os cálices renais e a pelve são dilatados na gravidez, com o volume da pelve renal aumentado até seis vezes comparado com o valor de 10 mL fora da gravidez. Os ureteres são dilatados acima da borda da pelve óssea, com efeitos mais proeminentes no lado direito. Os ureteres alongam-se, dilatam-se e se tornam mais curvados. Todo o sistema coletor dilatado pode conter até 200 mL de urina, que predispõe a infecções urinárias ascendentes. A dilatação do trato urinário desaparece em quase todas as mulheres no quarto dia após o parto.

Vários fatores provavelmente contribuem para a hidronefrose e hidroureter da gravidez: (1) Os hormônios da gravidez (p.ex., progesterona) podem causar hipotonia do músculo liso ureteral. Contra essa possibilidade está a observação de que os

altos níveis de progesterona nas mulheres que não estão grávidas não causam hidroureter. (2) Dilatação do complexo de veias ovarianas no ligamento infundibulopélvico pode comprimir o ureter na borda do osso pélvico. (3) Hiperplasia do músculo liso no terço distal do ureter pode causar redução no tamanho luminal, levando à dilatação nos dois terços superiores. (4) O colo sigmoide e a dextrorrotação do útero provavelmente reduzem a compressão (e a dilatação) do ureter esquerdo em relação ao direito.

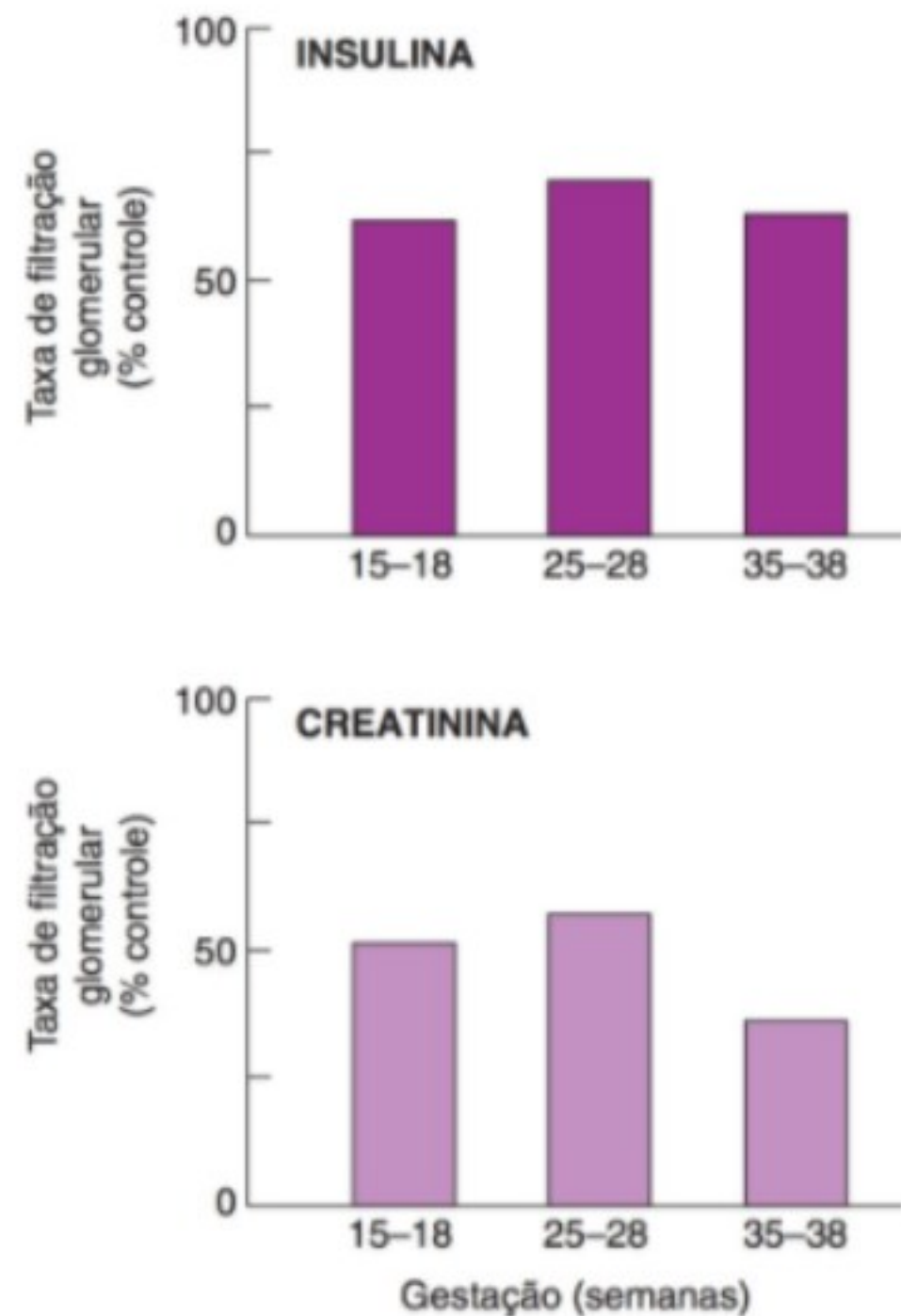
► Função renal

O fluxo plasmático renal aumenta 50 a 85% acima dos valores fora da gravidez durante a primeira metade da gravidez, com uma modesta diminuição no final da gestação. As mudanças no fluxo plasmático renal refletem diminuições na resistência vascular renal, que atinge valores mais baixos no final do primeiro trimestre. A perfusão renal elevada é o principal fator envolvido na elevação da taxa de filtração glomerular (TFG), que aumenta cerca de 25% na segunda semana após a concepção. A TFG alcança um incremento máximo de 40 a 65% no final do primeiro trimestre e permanece alta até o termo (Fig. 8-4). A fração de fluxo plasmático renal que passa através da membrana glomerular (fração de filtração) diminui durante as primeiras 20 semanas de gestação, que subsequentemente aumenta no termo.

Os hormônios envolvidos nessas mudanças na resistência vascular renal podem incluir progesterona e relaxina (via regulação ascendente da metaloproteinase-2 da matriz vascular). Agentes elaborados pelo endotélio, como endotelina (ET) (via ativação do subtipo receptor de ET_B) e óxido nítrico (via aumento da 3', 5'-monofosfato de guanosina cíclica), estão provavelmente criticamente envolvidos na redução da resistência vascular renal. Um fator adicional é o débito cardíaco aumentado, que permite aumento na perfusão renal sem privar outros órgãos de fluxo sanguíneo.

O fluxo urinário e as taxas de excreção de sódio no final da gravidez são duas vezes maiores em decúbito lateral comparado com a posição supina. Portanto, as medidas da função urinária devem considerar a postura materna. Os períodos de coleta devem ser de pelo menos 12 a 24 horas para permitir erros causados pelo espaço morto urinário grande. Contudo, estimativas razoáveis da excreção urinária de uma substância particular durante períodos de tempo mais curtos geralmente podem ser calculadas com referência ao nível de concentração de creatinina na mesma amostra de urina (razão substância/creatinina) com a afirmação de que uma mulher grávida excreta 1 g de creatinina por dia. A produção de creatinina (0,7 a 1,0 g/dia) por músculo esquelético é praticamente inalterada na gravidez.

Até 80% do filtrado glomerular é reabsorvido pelos túbulos proximais, um processo que é independente do controle hormonal. A aldosterona regula a reabsorção de sódio nos túbulos distais, ao passo que a atividade da arginina vasopressina, que regula a depuração de água livre, determina a concentração de urina final. A gravidez está associada ao aumento nas concentrações circulantes de aldosterona. Mesmo que a TFG aumente drasticamente durante a gestação, o volume de urina excretado por dia é inalterado.



▲ **Figura 8-4** Aumento na filtração glomerular durante a gestação ilustrado pela mudança na depuração de insulina e creatinina endógena. A porcentagem de controle representa a mudança relativa a partir dos valores sem gravidez. (Data from Davison JM, Hytten FE. Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81:558.)

A depuração renal de creatinina aumenta à medida que a TFG aumenta, com depurações máximas cerca de 50% maiores que os níveis fora da gravidez. A depuração de creatinina diminui um pouco após aproximadamente 30 semanas de gestação. A elevação na TFG baixa as concentrações médias de creatinina sérica (grávida, $0,46 \pm 0,13$ mg/100 mL; não grávida, $0,67 \pm 0,14$ mg/100 mL) e as concentrações de nitrogênio ureico no sangue (grávida, $8,17 \pm 1,5$ mg/100 mL; não grávida, 13 ± 3 mg/100 mL).

A TFG aumentada com saturação da capacidade de reabsorção tubular para glicose filtrada pode resultar em glicosúria. De fato, mais de 50% das mulheres têm glicosúria em algum momento durante a gravidez. Níveis aumentados de glicose na urina contribuem para suscetibilidade aumentada das mulheres grávidas para infecção do trato urinário.

A perda de proteína urinária normalmente não excede 300 mg durante 24 horas, que é similar ao estado fora da gravidez. Portanto, proteinúria acima de 300 mg durante 4 horas sugere um distúrbio renal.

A atividade de renina aumenta no início do primeiro trimestre e continua aumentando até o termo. Essa enzima é criticamente envolvida na conversão de angiotensinogênio em angiotensina I, que subsequentemente forma o vasoconstritor potente angiotensina II. Os níveis de angiotensina II também aumentam na gravidez, mas a vasoconstrição e a hipertensão que podem ser esperadas não ocorrem. De fato, mulheres grávidas normais são muito resistentes aos efeitos vasoconstritores dos níveis elevados de angiotensina II e de outros vasopressores; esse efeito é provavelmente mediado por síntese vascular aumentada de óxido nítrico e de outros vasodilatadores.

A angiotensina II também é um estímulo potente para secreção adrenocortical de aldosterona, que, em conjunto com a arginina vasopressina, promove retenção de água e de sal na gravidez. O efeito final é uma diminuição nas concentrações de sódio no plasma em aproximadamente 5mEq/L e uma queda na osmolalidade plasmática em quase 10 mOsm/kg. Esses efeitos na homeostase eletrolítica provavelmente envolvem um reajuste do osmótico hipofisário. Na gravidez, o aumento da secreção hipofise de vasopressina é basicamente equilibrado por produção placentária de vasopressinase. As gestantes que são incapazes de aumentar de forma suficiente a secreção de vasopressina podem desenvolver uma condição tipo diabetes insípido caracterizada por diurese maciça e hipernatremia profunda. Foram descritos casos com níveis de sódio materno alcançando 170 mEq/L.

► Bexiga

À medida que o útero aumenta, a bexiga urinária é deslocada para cima e achatada no diâmetro anteroposterior. Um dos sintomas mais precoces da gravidez é o aumento da polaciúria, que pode estar relacionada aos hormônios da gravidez. No final da gravidez, os efeitos mecânicos do útero aumentado podem contribuir para a frequência aumentada. A vascularidade da bexiga aumenta e o tônus muscular diminui, o que aumenta a capacidade da bexiga para até 1.500 mL.

SISTEMA GASTROINTESTINAL

► Mudanças anatômicas

À medida que o útero cresce, o estômago é empurrado para cima e os intestinos grosso e delgado estendem-se para regiões mais rostralaterais. Historicamente, tem-se acreditado que o apêndice é deslocado superiormente na área do flanco direito. A literatura recente tem questionado essa e outras suposições comuns sobre mudanças associadas à gravidez. Está claro que os órgãos retornam às suas posições normais no início do puerpério.

► Cavidade oral

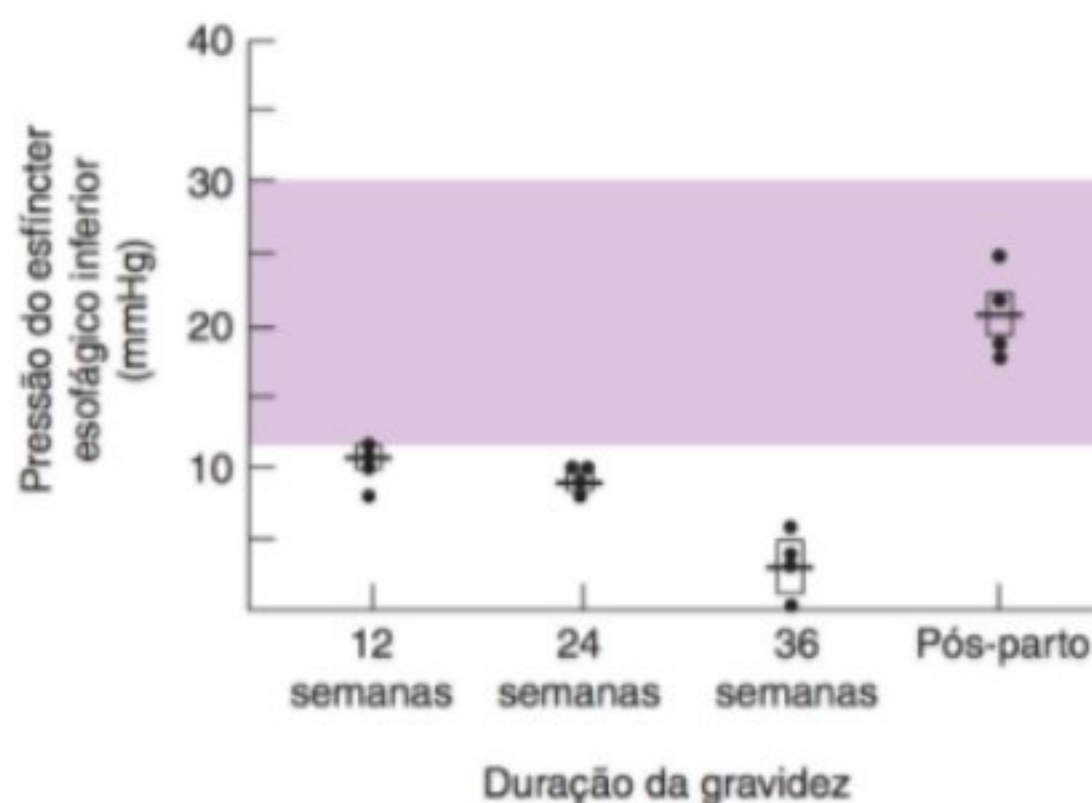
A salivagem parece aumentar, embora isso possa ser causado em parte pela dificuldade de deglutição associada à náusea. A gravidez não predispõe à cárie dentária ou à mobilização de cálcio ósseo.

As gengivas podem se tornar hipertróficas e hiperêmicas; muitas vezes, elas estão tão esponjosas e friáveis que sangram facilmente. Isso pode ser causado por aumento do estrogênio sistêmico devido a problemas similares que às vezes ocorrem com o uso de contraceptivos orais.

► Esôfago e estômago

Os sintomas de refluxo (azia) afetam 30 a 80% das gestantes. A produção gástrica de ácido hidrocloreídrico é variável e às vezes exagerada, porém mais comumente reduzida. A gravidez está associada com maior produção de gastrina, que aumenta o volume do estômago e a acidez das secreções gástricas. A produção gástrica de muco também pode ser aumentada. O peristaltismo esofágico é diminuído. Muitas mulheres relatam sintomas de refluxo pela primeira vez no primeiro trimestre (52 *versus* 24% no segundo trimestre *versus* 8,8% no terceiro trimestre), embora os sintomas possam se tornar mais graves com o avanço da gestação.

A predisposição subjacente ao refluxo na gravidez está relacionada ao relaxamento mediado por hormônio do esfíncter esofágico inferior (Fig. 8-5). Com o avanço da gestação, o esfíncter esofágico inferior tem pressão diminuída bem como respostas neutralizadas à estimulação do esfíncter. Dessa forma, motilidade diminuída, acidez aumentada de secreções gástricas e função reduzida do esfíncter esofágico inferior contribuem para o refluxo gástrico aumentado. A prevalência aumentada de refluxo gástrico e o esvaziamento gástrico retardado de alimentos sólidos tornam a gestante mais vulnerável



▲ **Figura 8-5** Pressões do esfíncter esofágico inferior nos três períodos de gravidez e no estado pós-parto. A área sombreada representa a variação normal nas mulheres não grávidas. As barras horizontais mostram a média ± DP para medidas em quatro mulheres. Os retângulos mostram a média ± DP para cada idade gestacional. (Modificada, com permissão, de Van Theil DH, Graveler JS, Joshi SN, et al. Heartburn in pregnancy. *Gastroenterology* 1977;72:666.)

à regurgitação e à aspiração com anestesia. A taxa de esvaziamento gástrico de alimentos sólidos é mais lenta na gravidez, mas a taxa para líquidos geralmente permanece a mesma que fora da gravidez.

Intestinos

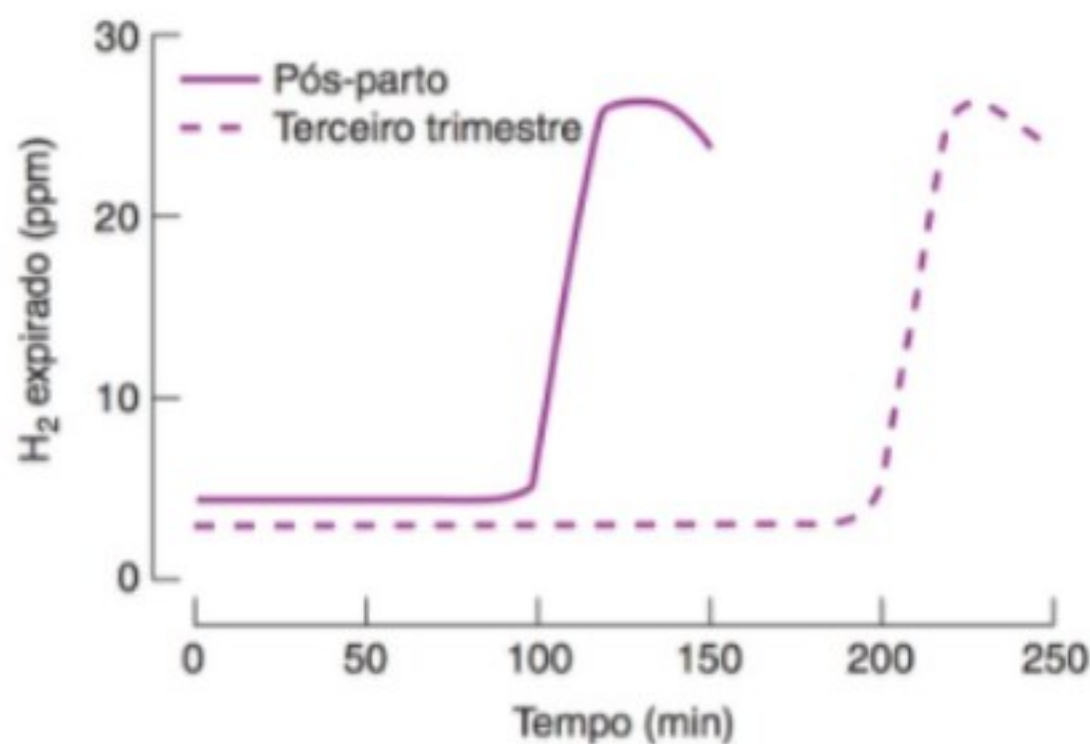
Os tempos de trânsito intestinal são diminuídos no segundo e no terceiro trimestres (Fig. 8-6), ao passo que os tempos de trânsito no primeiro trimestre e no pós-parto são similares. Os tempos de trânsito intestinal retornam ao normal dentro de 2 a 4 dias após o parto.

Considera-se que a redução da motilidade gastrointestinal durante a gravidez seja causada por aumento das concentrações circulantes de progesterona. Contudo, uma evidência experimental sugere que concentrações elevadas de estrogênio são criticamente envolvidas por meio de um aumento da liberação de óxido nítrico dos nervos não adrenérgicos, não colinérgicos que modulam a motilidade gastrointestinal. Outros fatores também podem estar envolvidos.

O tempo de trânsito lento de alimento por meio do trato gastrointestinal aumenta potencialmente a absorção de água, predispondo à constipação. Contudo, dieta e expectativas culturais podem ser fatores mais importantes nesse distúrbio.

Vesícula biliar

O esvaziamento da vesícula biliar é mais lento na gravidez e muitas vezes incompleto. Quando visualizada na cesariana, a



▲ **Figura 8-6** Tempos de trânsito do intestino delgado medidos pelo teste do hidrogênio no ar expirado com lactulose em uma única mulher no terceiro trimestre e após o parto. As concentrações de hidrogênio na respiração materna foram determinadas após administração de uma refeição com lactulose. O hidrogênio é liberado quando as bactérias no colo dividem a lactulose. (Modificada, com permissão, de Wald A, Van Thiel DH, Hoeschstetter L, et al. Effect of pregnancy on gastrointestinal transit. *Dig Dis Sci* 1982;27:1015.)

vesícula biliar comumente aparece dilatada e atônica. A estase da bile na gravidez aumenta o risco de formação de cálculo biliar, embora a composição química da bile não seja aparentemente alterada.

Fígado

A morfologia do fígado não muda na gravidez normal. Os níveis de albumina no plasma são reduzidos para uma extensão maior do que a leve diminuição nas globulinas plasmáticas. Essa queda na razão albumina/globulina imita doença hepática em pacientes não grávidas. A atividade de fosfatase alcalina sérica pode duplicar como resultado de isoenzimas de fosfatase alcalina produzidas pela placenta.

SISTEMA HEMATOLÓGICO

Hemácias

A massa de hemácias expande-se por aproximadamente 33%, ou por aproximadamente 450 mL de eritrócitos para a mulher grávida em média (Fig. 8-1). O aumento é maior com suplementação de ferro. O aumento maior no volume plasmático é responsável pela anemia da gravidez. Por exemplo, os níveis de hemoglobina materna são em média $10,9 \pm 0,8$ (DP) g/dL no segundo trimestre e $12,4 \pm 1,0$ g/dL no termo.

Ferro

A eritropoiese elevada da gravidez aumenta a utilização de ferro, que pode alcançar 6 a 7 mg por dia na última metade da gravidez. Muitas mulheres iniciam a gestação com deficiência de ferro, tornando-as vulneráveis à anemia por deficiência de ferro. Portanto, ferro suplementar habitualmente é fornecido às mulheres grávidas. Como a placenta transporta ativamente ferro da mãe para o feto, o feto em geral não é anêmico, mesmo quando a mãe tem grave deficiência de ferro.

Leucócitos

A contagem total de leucócitos no sangue aumenta durante a gravidez normal de um nível pré-gravidez de 4.300 a 4.500/ μ L para 5.000 a 12.000/ μ L no último trimestre, embora contagens de até 16.000/ μ L foram observadas no último trimestre. Contagens na variação de 20.000 a 25.000/ μ L podem ocorrer durante o trabalho de parto. A causa na elevação na contagem de leucócitos, que envolve principalmente as formas polimorfonucleares, não foi estabelecida.

A quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares pode ser prejudicada na gravidez, o que parece ser um defeito associado à célula. A aderência reduzida de leucócitos polimorfonucleares foi relatada no terceiro trimestre. Essas observações podem predispor as mulheres grávidas à infecção. A contagem de basófilos diminui levemente à medida que a gravidez avança. A contagem de eosinófilos, embora variável, permanece basicamente inalterada.

► Plaquetas

Alguns estudos relataram produção aumentada de plaquetas (trombocitose) durante a gravidez, que é acompanhada por consumo progressivo de plaquetas. A contagem de plaquetas cai para menos de 150.000/ μ L em 6% das grávidas no terceiro trimestre. Essa *trombocitopenia associada à gravidez*, que parece ser causada por aumento do consumo periférico, resolve-se com o parto e não tem significância patológica. Os níveis de prostaciclina (PGI_2), um inibidor da agregação plaquetária, e de tromboxano A_2 , um indutor da agregação plaquetária e um vasoconstritor, aumentam durante a gravidez.

► Fatores de coagulação

Os níveis circulantes de vários fatores de coagulação aumentam na gravidez. Os níveis de fibrinogênio (fator I) e do fator VIII aumentam acentuadamente, ao passo que os fatores VII, IX, X e XII aumentam em uma menor proporção.

As concentrações de fibrinogênio no plasma começam a aumentar a partir dos níveis fora da gravidez (1,5 a 4,5 g/L) durante o terceiro mês de gravidez e elevam-se progressivamente quase duas vezes ao final da gravidez (4 a 6,5 g/L). Os altos níveis de estrogênio na gestação podem estar envolvidos na síntese aumentada de fibrinogênio pelo fígado.

A protrombina (fator II) é apenas nominalmente afetada pela gravidez. As concentrações do fator V são levemente aumentadas. O fator XI diminui levemente até o final da gravidez, e o fator XIII (fator de estabilização de fibrina) é notavelmente reduzido, até 50% no termo. A forma livre de proteína S diminui no primeiro e no segundo trimestres e permanece baixa durante o restante da gestação.

A atividade fibrinolítica é deprimida durante a gravidez por meio de um mecanismo pouco compreendido. As concentrações de plasminogênio aumentam concomitantemente com o fibrinogênio, mas ainda há um efeito pró-coagulante final na gravidez.

Os sistemas de coagulação e fibrinolítico sofrem alterações maiores durante a gravidez. A compreensão dessas mudanças fisiológicas é crucial para o manejo de alguns distúrbios mais graves da gravidez, incluindo hemorragia e doença tromboembólica.

PELE

► Mudanças anatômicas

Hiperpigmentação é uma das alterações cutâneas bem conhecidas da gravidez, que se manifesta na linha negra e melasma, a *máscara da gravidez*. A última, que é exacerbada pela exposição ao sol, desenvolve-se em até 70% das gestações e é caracterizada por um escurecimento irregular da pele na área centrofacial-malar. A hiperpigmentação provavelmente ocorre em virtude das concentrações elevadas de hormônio estimulante de melanócito e/ou dos efeitos do estrogênio e da progesterona sobre a pele. A hiperpigmentação similar da face pode ser vista em mulheres que não estão grávidas que tomam contraceptivos orais.

Estrias grávidas consistem em faixas ou em linhas de pele hiperêmica, espessada. Essas "marcas de alongamento" começam a aparecer no segundo trimestre sobre o abdome, mamas, coxas e nádegas. A diminuição na aderência de colágeno e o aumento na formação de substância fundamental são caracteristicamente vistos nessa condição de pele. Uma predisposição genética parece estar envolvida, porque nem toda gestante desenvolve essas alterações cutâneas. O tratamento efetivo (preventivo ou terapêutico) ainda precisa ser descoberto.

Outras alterações cutâneas comuns incluem angiomas aracníformes, eritema palmar e cutis marmórea (aparência mosqueada da pele secundária à instabilidade vasomotora). O desenvolvimento ou piora de varicosites acompanha quase 40% das gestações. A compressão da veia cava pelo útero grávidico aumenta as pressões venosas nas extremidades inferiores, o que dilata as veias nas pernas, ânus (hemorroidas) e vulva.

As unhas e os cabelos também sofrem alterações. As unhas se tornam quebradiças e podem mostrar sulcos horizontais (linhas de Beau). O espessamento do cabelo durante a gravidez é causado por um aumento no número de folículos na fase anágena (crescimento), e hirsutismo generalizado pode piorar nas mulheres que já possuem cabelos grossos ou que possuem um padrão masculino de distribuição. O espessamento do cabelo termina 1 a 5 meses após o parto com o início da fase de telogênio (repouso), que resulta em queda excessiva e afinamento do cabelo. O crescimento normal de cabelo retorna dentro de 12 meses.

METABOLISMO

A gravidez aumenta as necessidades nutricionais e ocorrem várias alterações maternas para satisfazer essa demanda. As mulheres grávidas tendem a repousar com mais frequência, o que conserva energia e dessa forma aumenta a nutrição fetal. O apetite materno e a ingestão de alimentos normalmente aumentam, embora algumas gestantes tenham diminuição do apetite ou apresentem náusea e vômitos (ver Cap. 6). Em raros casos, as mulheres com pica podem implorar por substâncias como barro, amido de milho, sabão ou até carvão.

A gravidez está associada com mudanças profundas na estrutura e no metabolismo. As mudanças físicas mais óbvias são ganho de peso e formato do corpo alterado. O ganho de peso resulta não apenas do útero e de seus conteúdos, mas também do aumento do tecido mamário, do volume sanguíneo e do volume de água (aproximadamente 6,8 L) na forma de líquido extravascular e extracelular. A deposição de gordura e de proteína e aumento de água celular são acrescentados às reservas maternas. O ganho de peso médio durante a gravidez é de 12,5 kg.

O acúmulo de proteína é responsável por aproximadamente 1 kg de ganho de peso materno, que é uniformemente dividido entre a mãe (proteína contrátil uterina, tecido glandular das mamas, proteína plasmática e hemoglobina) e a unidade feto-placentária.

A gordura corporal total aumenta durante a gravidez, mas a quantidade varia com o ganho de peso total. Durante a segunda metade da gravidez, os lipídeos plasmáticos aumentam (o

colesterol no plasma aumenta 50%, e a concentração de triglicerídeos no plasma pode triplicar), mas os triglicerídeos, o colesterol e as lipoproteínas diminuem logo após o parto. A relação de lipoproteínas de baixa densidade para lipoproteínas de alta densidade aumenta durante a gravidez. Foi sugerido que a maior parte da gordura é armazenada centralmente durante a metade da gravidez e que, à medida que o feto extrai mais nutrição nos últimos meses, a armazenagem de gordura diminui.

O metabolismo de carboidratos e de insulina durante a gravidez é discutido no Capítulo 31. A gravidez é associada com resistência à insulina, que pode levar à hiperglicemia (diabetes gestacional) em mulheres suscetíveis. Esse distúrbio metabólico geralmente desaparece após o parto, mas pode surgir posteriormente na vida como diabetes do tipo 2.

► Unidade feto-placentária-materna

A genética, a fisiologia, a anatomia e a bioquímica fetais podem ser estudadas atualmente com ultrassonografia, fetoscopia, amostra de vilo coriônico, amniocentese e amostra sanguínea do escapo e do cordão fetal. A embriologia e a fisiologia fetoplacentária devem ser consideradas quando se fornece cuidado direto para a paciente. Atualmente, alguns centros médicos medem a oximetria de pulso fetal, eletroencefalogramas fetais e a monitoração da frequência cardíaca fetal para determinar o estado de oxigenação do feto. À medida que a tecnologia melhora, avançamos mais no período perinatal precoce para determinar fisiologia e crescimento anormais.

A PLACENTA

Uma **placenta** pode ser definida como qualquer justaposição ou fusão íntima de órgãos fetais aos tecidos maternos para troca fisiológica. O parênquima básico de todas as placentas é o **trofoblasto**; quando este se torna uma membrana penetrada por **mesoderma** fetal, ele é chamado de **córion**.

Na evolução de espécies vivíparas, o saco vitelino presumivelmente é o tipo mais arcaico de placentação, tendo se desenvolvido de ovíparos ancestrais de mamíferos. Em mamíferos mais latos, o **saco alantoico** funde-se com o córion, formando a placenta corioalantoica, que tem vilos vasculares mesodérmicos. Quando o trofoblasto realmente invade o endométrio materno (que na gravidez é basicamente composto de decídua), resulta em placenta decídua. Em humanos, o sangue materno entra em contato direto com o trofoblasto fetal.

DESENVOLVIMENTO DA PLACENTA

Logo após a ovulação, o endométrio desenvolve seu padrão secretor típico sob a influência de progesterona a partir do corpo lúteo. O pico de desenvolvimento ocorre em aproximadamente uma semana após a ovulação, coincidindo com o tempo esperado para implantação de um ovo fertilizado.

A primeira clivagem ocorre durante as 36 horas seguintes após a união celular do ovo e do espermatozoide. À medida que o

conceito continua se dividindo e crescendo, a atividade peristáltica da tuba uterina transporta-o lentamente para o útero, uma jornada que requer 6 a 7 dias. Concomitantemente, uma série de divisões cria uma bola com orifício, o blastocisto, que então se implanta dentro do endométrio. A maior parte das células na parede do blastocisto é trofoblástica; apenas algumas são destinadas a se tornar o embrião.

Dentro de poucas horas após a implantação, o trofoblasto invade o endométrio e começa a produzir **gonadotrofina coriônica humana (hCG)**, que é importante na conversão do corpo lúteo normal em corpo lúteo da gravidez. À medida que os citotrofoblastos (**células de Langhan**) se dividem e se proliferam, eles formam células de transição que provavelmente são a fonte de hCG. Depois, essas células de transição se fundem, perdem suas membranas individuais e formam o **sinciotrofoblasto** multinucleado. A divisão mitótica então cessa. Assim, a camada sincicial torna-se a linha de frente do tecido fetal invasor. Os capilares e as vênulas maternos são golpeados pelo tecido fetal invasor por causar extravasamento de sangue materno e a formação de pequenos lagos (lacunas), os precursores do espaço intervilloso. Essas lacunas enchem-se com sangue materno por refluxo das veias previamente golpeadas. Uma artéria materna ocasional então se abre e uma circulação lenta é estabelecida (fase hematotrófica do embrião).

O sistema lacunar é separado por trabéculas, muitas das quais desenvolvem botões ou extensões. Dentro dessas projeções de ramificação, o citotrofoblasto forma um núcleo mesenquimal.

As células trofoblásticas proliferativas então se ramificam para formar vilos secundários e terciários. O **mesoblasto**, ou núcleo estromal central, também formado a partir do trofoblasto original, invade essas colunas para formar uma estrutura de sustentação dentro da qual os capilares são formados. O **pedículo corporal embrionário** (mais tarde torna-se o cordão umbilical) invade esse núcleo estromal para estabelecer a circulação fetoplacentária. Se esse último passo não ocorrer, o embrião morre. Testes sensíveis para hCG sugerem que, nesse estágio, morrem mais embriões do que vivem.

Onde a placenta é inserida, os vilos ramificados parecem uma árvore frondosa (**o córion frondoso**), ao passo que a porção da placenta que cobre o conceito em expansão é mais liso (**córion liso**). Quando o último é por fim empurrado contra a parede oposta do útero, os vilos se atrofiam, fazendo com que o âmnio e o córion formem o saco de duas camadas das membranas fetais.

Aproximadamente em 40 dias após a concepção, o trofoblasto invadiu cerca de 40 a 60 arteríolas espirais, das quais 12 a 15 podem ser chamadas de artérias principais. A pressão arterial pulsátil do sangue que esguicha de cada um desses vasos maiores empurra a placa coriônica para longe da decídua para formar 12 a 15 "tendas", ou cotilédones maternos. As 24 a 45 arteríolas golpeadas remanescentes formam unidades vasculares menores que se tornam cheias entre as unidades maiores. À medida que a placa coriônica é empurrada para longe da placa basal, os vilos de fixação puxam a placa basal materna para cima nos septos (colunas de tecido fibroso que praticamente circundam os cotilédones maiores). Dessa forma, no centro de cada unidade vascular materna há uma artéria que termina em um saco murado

fino, mas há inúmeras veias maternas que se abrem por meio da placa basal ao acaso. A placenta humana não possui sistema coletor venoso periférico. Dentro de cada unidade vascular materna está a “árvore” vascular fetal, com os vilos flutuantes livres terciários (a área maior para a troca fisiológica) agindo como milhares de obstáculos que dispersam a corrente sanguínea materna em várias direções.

FUNÇÕES DA UNIDADE FETOPLACENTÁRIA MATERNA

A placenta é um órgão complexo de secreção interna, que libera vários hormônios e enzimas dentro da corrente sanguínea materna. Além disso, ela serve como órgão de transporte para todos os nutrientes fetais e produtos metabólicos bem como para a troca de oxigênio e CO_2 . Embora de origem fetal, a placenta depende quase inteiramente do sangue materno para sua nutrição.

A pressão arterial do sangue materno (60 a 70 mmHg) faz ele pulsar para a placa coriônica dentro do espaço intervilo de baixa pressão (20 mmHg). O sangue venoso na placenta tende a fluir ao longo da placa basal e para fora através das vênulas diretamente dentro das veias maternas. O gradiente de pressão dentro da circulação fetal muda de forma lenta com a postura da mãe, com os movimentos fetais e com estresse físico. A pressão dentro do espaço intervilo placentário é de cerca de 10 mmHg quando a gestante está deitada. Após alguns minutos em pé, essa pressão excede 30 mmHg. Em comparação, a pressão capilar fetal é 20 a 40 mmHg.

Clinicamente, a perfusão placentária pode ser alterada por muitas mudanças fisiológicas na mãe ou no feto. Quando ocorre uma queda precipitada na pressão sanguínea materna, o volume de plasma aumentado melhora a perfusão placentária. Aumentar o volume materno com infusão de solução salina aumenta a saturação de oxigênio fetal. Uma taxa aumentada de contrações uterinas rítmicas beneficia a perfusão placentária, mas contrações de trabalho de parto tetânicas são prejudiciais para a circulação placentária e fetal visto que elas não permitem um período de repouso no qual o fluxo normal retorna para o feto. Uma frequência cardíaca fetal aumentada tende a expandir para as vilosidades durante a sístole, mas essa é uma ajuda menor na transferência circulatória.

► Função circulatória

A. Circulação uteroplacentária

A magnitude da circulação uteroplacentária é difícil de mensurar em humanos. O consenso é que o fluxo sanguíneo uterino total próximo ao termo é de 500 a 700 mL/min. Nem todo esse sangue atravessa o espaço intervilo. Presume-se geralmente que cerca de 85% do fluxo sanguíneo uterino vai para os cotilédones e o restante para o miométrio e o endométrio. Pode-se dizer que o fluxo sanguíneo na placenta é 400 a 500 mL/min em uma paciente perto do termo que está deitada tranquilamente em decúbito lateral e não está em trabalho de parto.

À medida que a placenta amadurece, a trombose diminui o número de aberturas arteriais dentro da placa basal. No termo, a relação de veias para artérias é de 2:1 (aproximadamente a relação encontrada em outros órgãos desenvolvidos).

Perto de sua entrada nos espaços intervilosos, as arteríolas maternas terminais perdem seu retículo elástico. Como as porções distais desses vasos são perdidas com a placenta, o sangramento a partir de sua fonte pode ser controlado apenas por contração uterina. Portanto, a atonia uterina causa hemorragia pós-parto.

B. Expansão de volume plasmático e mudanças na artéria espiralada

Ocorrem alterações estruturais nas artérias espiraladas uterinas humanas encontradas na parte decídua do leito placentário. Como uma consequência da ação de citotrofoblasto sobre a parede do vaso da artéria espiralada, o tecido musculoelástico normal é substituído por uma mistura de tecido fibrinoide e fibroso. As artérias espiraladas pequenas são convertidas em canais tortuosos grandes, criando canais de baixa resistência ou derivações arteriovenosas.

No início da gravidez normal, há um aumento inicial no volume plasmático e anemia fisiológica resultante à medida que a massa de hemácias se expande de forma lenta. Imediatamente após o parto, com fechamento do *shunt* placentário, ocorre diurese e natriurese. Quando as artérias espiraladas não conseguem passar por essas mudanças fisiológicas, muitas vezes ocorre retardo no crescimento fetal com pré-eclâmpsia. “Avaliar as artérias uterinas, que protegem as artérias espiraladas e a placenta nas gestantes, oferece um método indireto de monitoração das artérias espiraladas.” Fleischer e colaboradores (1986) relataram que a gravidez normal está associada com uma relação sistólica/diastólica na dopplervelocimetria da artéria uterina de menos de 2:6. Com uma relação mais alta e uma incisura na forma de onda, a gravidez geralmente é complicada por natimortalidade, parto prematuro, retardo no crescimento intrauterino ou pré-eclâmpsia.

C. Circulação fetoplacentária

No termo, o feto normal tem um fluxo sanguíneo umbilical total de 350 a 400 mL/min. Assim, os fluxos maternoplacentário e fetoplacentário possuem uma ordem de magnitude similar.

O sistema viloso é mais bem comparado com uma árvore invertida. As ramificações passam obliquamente para baixo e para fora dentro dos espaços intervilosos. Esse arranjo provavelmente permite correntes preferenciais ou gradientes de fluxo e indubitavelmente estimula a deposição de fibrina intervilo, comumente vista na placenta madura.

Os **cotilédones** (subdivisões da placenta) podem ser identificados precocemente na placentação. Embora eles sejam separados pelos septos placentários, ocorre alguma comunicação por meio do lago subcoriônico na raiz dos espaços intervilosos.

Antes do trabalho de parto, ocorre enchimento placentário sempre que o útero se contrai (*contrações de Braxton Hicks*).

Nesses momentos, as saídas venosas maternas são fechadas, mas as artérias muradas mais espessas são apenas levemente estreitadas. Quando o útero relaxa, o sangue drena para fora pelas veias maternas. Por essa razão, o sangue não é espremido do lago placentário com cada contração, nem entra no lago placentário em quantidades visivelmente maiores durante o relaxamento.

Durante o auge de uma contração média de primeiro estágio, a maioria dos cotilédones é destituída de qualquer fluxo, e os restantes são apenas parcialmente cheios. Assim, intermitentemente — por períodos de até 1 minuto — o fluxo maternoplacentário praticamente cessa. Portanto, deve ficar evidente que qualquer prolongamento estendido da fase contrátil, como na tetania uterina, pode levar à hipóxia fetal.

► Função endócrina

A. Secreções da unidade fetoplacentária materna

A placenta e a unidade fetoplacentária materna produzem quantidades crescentes de esteroides no final do primeiro trimestre. De grande importância são os esteroides requeridos no desenvolvimento fetal a partir de sete semanas de gestação até a parturição. Imediatamente após a concepção e até 12 a 13 semanas de gestação, a principal fonte de esteroides gestacionais circulantes (progesterona é o principal) é o corpo lúteo da gravidez.

Após 42 dias, a placenta assume um papel cada vez mais importante na produção de vários hormônios esteroidais. A produção de esteroides pelo embrião ocorre até antes de a implantação ser detectável no útero. Antes da implantação, a produção de progesterona pelo embrião pode ajudar no transporte do ovo.

Uma vez que ocorre a implantação, o hCG trofoblástico e outros peptídeos relacionados à gravidez são secretados. Uma série mais sofisticada de esteroides fetoplacentários é produzida durante a organogênese e com o desenvolvimento de um eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal em funcionamento. Células basófilas adeno-hipófises aparecem pela primeira vez aproximadamente na oitava semana no desenvolvimento do feto e indicam a presença de quantidades significativas de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). As primeiras estruturas primordiais suprarrenais são identificadas em torno da quarta semana, e o córtex suprarrenal fetal se desenvolve de acordo com a adeno-hipófise.

O feto e a placenta agindo em conjunto são as principais fontes de hormônios esteroides que controlam o crescimento intrauterino, a maturação dos órgãos vitais e a parturição. O córtex suprarrenal fetal é muito maior do que seu correlativo no adulto. A partir do segundo trimestre até o termo, a massa interna grande da glândula suprarrenal fetal (80% do tecido suprarrenal) é conhecida como a **zona fetal**. Esse tecido é sustentado por fatores exclusivos ao estado fetal e regride rapidamente após o nascimento. A zona externa por fim torna-se a protuberância do córtex pós-natal e no adulto.

A massa trofoblástica aumenta exponencialmente até a sétima semana e depois desse período a velocidade de crescimento aumenta gradualmente até uma assíntota próximo ao termo. A zona fetal e a placenta trocam precursores esteroidais para tornar possível o complemento total de esteroides fetoplacentários. A formação e a regulação de hormônios esteroidais também ocorrem dentro do próprio feto.

Além dos esteroides, um outro grupo de hormônios placentários exclusivos da gravidez são os hormônios polipeptídeos, e cada um deles tem um análogo na hipófise. Esses hormônios proteicos placentários incluem hCG e somatomamotrofina coriônica humana. A existência de corticotrofina coriônica humana placentária também foi sugerida.

Um resumo dos hormônios produzidos pela unidade fetoplacentária materna é mostrado no Quadro 8-2.

B. Secreções placentárias

1. Gonadotrofina coriônica humana — hCG foi o primeiro dos hormônios proteicos placentários a ser descrito. Ele é uma glicoproteína que tem semelhanças biológicas e imunológicas ao hormônio luteinizante (LH) a partir da hipófise. Evidência recente sugere que o hCG é produzido pelo sincitiotrofoblasto da placenta. O hCG é elaborado por todos os tipos de tecido trofoblástico, incluindo o das molas hidatidiformes, corioadenoma destruens e coriocarcinoma. Como com todos os hormônios de glicoproteína (LH, hormônio folículo-estimulante, hormônio estimulante da tireoide [TSH]), o hCG é composto de duas subunidades, α e β . A subunidade α é comum a todas as glicoproteínas, e a subunidade β confere especificidade única para o hormônio.

Anticorpos têm sido desenvolvidos para a subunidade β de hCG. Essa reação específica permite diferenciação de hCG do LH hipofisário. O hCG é detectável nove dias após o pico de LH no meio do ciclo, que ocorre oito dias após a ovulação e apenas um dia após implantação. Essa medida é útil porque pode detectar gravidez em todos os pacientes no 11º dia após a fertilização. As concentrações de hCG aumentam exponencialmente até 9 a 10 semanas de gestação, com um tempo de duplicação de 1,3 a 2 dias.

As concentrações atingem o pico em 60 a 90 dias de gestação. Depois disso, os níveis de hCG diminuem para um platô que é mantido até o parto. A meia-vida do hCG é de aproximadamente 32 a 37 horas, em contraste com a maioria dos hormônios proteicos e esteroidais, que possuem meia-vida mensurada em minutos. As características estruturais da molécula de hCG permitem que ela interaja com o receptor de TSH humano na ativação da adenilato ciclase da membrana que regula a função da célula tireoide. O achado de estimulação de adenilato específica do hCG na placenta pode significar que o hCG fornece "regulação de ordem" dentro da célula do trofoblasto.

2. Somatomamotrofina coriônica humana — A somatomamotrofina coriônica humana (hCS), previamente chamada de **lactogênio placentário humano**, é um hormônio proteico com semelhanças imunológicas e biológicas ao hormônio de

Quadro 8-2 Resumo de funções parácrino-endócrinas fetoplacentárias maternas

Peptídeos de origem exclusivamente placentária
Gonadotrofina coriônica humana (hCG)
Somatotrofina coriônica humana (hCS)
Corticotrofina coriônica humana (hCC)
Proteínas plasmáticas associadas à gravidez (PAPP)
PAPP-A
PAPP-B
PAPP-C
PAPP-D (hCS)
Macroglobulina β_1 associada à gravidez (β_1 PAM)
Macroglobulina α_2 associada à gravidez (α_2 PAM)
Proteína básica principal associada à gravidez (pMBP)
Proteínas placentárias (PP) 1 até 21
Proteínas da membrana placentária (MP) um até sete
MP1 também conhecida como fosfatase alcalina placentária (PLAP)
Hormônio tipo hipotalâmico (β -endorfina, tipo ACTH)
Esteróide de origem principalmente placentária
Progesterona
Hormônios de origem fetoplacentária materna
Estrona
Estradiol 50% de androgênios maternos
Hormônio de origem fetoplacentária
Estriol
Hormônio do corpo lúteo da gravidez
Relaxina
Hormônios fetais
Hormônio da tireoide
Hormônios da zona suprarrenal fetal
Hormônio α -melanócito estimulante
Peptídeo do lobo intermediário semelhante à corticotrofina
Hormônio hipofisário anterior
Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)
Hormônios trópicos para zona fetal da placenta
β -endorfina
β -lipotrofina

crescimento hipofisário. Ele é sintetizado na camada sinciciotrofoblástica da placenta. Pode ser encontrado no soro e na urina maternos em gestações normais e molares. Contudo, ele desaparece tão rapidamente do soro e da urina após a liberação da placenta ou evacuação do útero, que não pode ser detectado no soro após o primeiro dia pós-parto. A atividade somatotrófica do hCS é de 3%, que é menor do que a do hormônio de crescimento humano (hGH). *In vitro*, o hCS estimula a incorporação de timidina no DNA e aumenta a ação do hCG e da insulina. Ele está presente em quantidades de microgramas por mililitro no início da gravidez, mas sua concentração aumenta à medida que a gravidez avança, com níveis máximos alcançados durante as últimas quatro semanas. Jejum prolongado no meio da gestação e hipoglicemia induzida por insulina aumentam as concentrações de hCS. O hCS pode exercer seu efeito metabólico principal sobre a mãe para assegurar que as demandas nutricionais do feto são satisfeitas.

Foi sugerido que o hCS é o “hormônio de crescimento” da gravidez. Os efeitos *in vivo* do hCS devido às suas características do tipo hormônio de crescimento e anti-insulina resultam em captação prejudicada de glicose e estimulação da liberação de ácidos graxos livres, com diminuição resultante no efeito da insulina.

3. Proteínas placentárias — Inúmeras proteínas consideradas específicas da gravidez foram isoladas. As mais conhecidas são as quatro proteínas plasmáticas associadas à gravidez (PAPPs) designadas como PAPP-A, PAPP-B, PAPP-C e PAPP-D. PAPP-D é o hormônio hCS (descrito anteriormente). Todas essas proteínas são produzidas pela placenta e/ou decídua. O papel fisiológico dessas proteínas, exceto para PAPP-D, atualmente é incerto. Vários pesquisadores postularam várias funções, variando desde facilitar a sobrevivência por “aloenxerto” fetal e a regulação de coagulação e cascatas de complemento até a manutenção da placenta e a regulação do metabolismo de carboidrato na gravidez. Estudos *in vitro* de PAPP-A em modelos em ratos *knockout* mostram-no funcionando como um regulador de biodisponibilidade local de fator de crescimento similar a insulina.

C. Secreções fetoplacentárias

A placenta pode ser um órgão produtor de esteroide incompleto que deve contar com precursores que a alcançam a partir das circulações fetal e materna (uma unidade fetoplacentária materna integrada). As glândulas adultas produtoras de esteróides podem formar progestinas, androgênios e estrogênios, mas isso não ocorre com a placenta. A produção de estrogênio pela placenta depende dos precursores que a alcançam a partir dos compartimentos fetais e maternos. A formação de progesterona placentária é realizada em grande parte pelo colesterol materno circulante.

Na placenta, o colesterol é convertido em pregnenolona e depois rápida e de maneira eficiente em progesterona. A produção de progesterona aproxima-se de 250 mg por dia ao final da gravidez, sendo que nessa etapa os níveis circulantes estão na ordem de 130 mg/mL. Para formar estrogênios, a placenta, que tem uma capacidade aromatizante ativa, utiliza androgênios

circulantes obtidos principalmente do feto, mas também da mãe. O principal precursor androgênico é o **sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS)**. Esse composto surge da glândula suprarrenal fetal. Como a placenta tem uma abundância de enzima sulfatase (divisão de sulfato), DHEAS é convertido em DHEA não conjugado livre quando ele alcança a placenta, depois em androstenediona, testosterona e por fim estrona e 17β -estradiol.

O principal estrogênio formado na gravidez é o estriol; contudo, seu valor funcional não é bem compreendido. Ele parece ser efetivo para aumentar o fluxo sanguíneo uteroplacentário, visto que tem um efeito estrogênico relativamente fraco sobre outros órgãos. Noventa por cento do estrogênio na urina da gestante é estriol.

A progesterona e o estriol circulantes são considerados importantes durante a gravidez porque estão presentes em grandes quantidades. A progesterona pode desempenhar um papel na manutenção do miométrio em um estado de relativo descanso durante a maior parte da gravidez. Uma concentração local alta (intrauterina) de progesterona pode bloquear as respostas imunes celulares aos antígenos estranhos. A progesterona parece ser essencial para manter a gravidez em quase todos os mamíferos examinados. Isso sugere que a progesterona pode ser útil para conferir privilégio imunológico para o útero.

► Transporte placentário

A placenta tem uma alta taxa de metabolismo, com consumo de oxigênio e de glicose ocorrendo em uma velocidade mais rápida do que no feto. Presumivelmente, essa exigência metabólica alta é causada por atividades de transporte múltiplo e de biossíntese.

A função principal da placenta é o transporte de oxigênio e de nutrientes para o feto e a transferência reversa de CO_2 , ureia e outros catabólitos de volta para a mãe. Em geral, aqueles compostos que são essenciais para a homeostase do feto minuto por minuto (p.ex., oxigênio, CO_2 , água, sódio) são transportados muito rapidamente por difusão. Os compostos necessários para a síntese de novos tecidos (p.ex., aminoácidos, cofatores enzimáticos como as vitaminas) são transportados por um processo ativo. Substâncias como determinados hormônios maternos, que podem modificar o crescimento fetal e estão nos limites superiores de tamanho molecular admissível, podem se difundir muito lentamente, ao passo que proteínas como imunoglobulinas IgG provavelmente alcançam o feto pelo processo de pinocitose. Essa transferência ocorre por pelo menos cinco mecanismos: difusão simples, difusão facilitada, transporte ativo, pinocitose e vazamento.

A. Mecanismos de transporte

1. Difusão simples — A difusão simples é o método pelo qual os gases e outras moléculas simples atravessam a placenta. A velocidade de transporte depende do gradiente químico, da difusão constante do composto em questão e da área total da placenta disponível para transferência (lei de Fick). O gradiente químico (i.e., as diferenças na concentração no plasma fetal e materno)

é subsequentemente afetado pelas velocidades de fluxo de sangue uteroplacentário e umbilical. A difusão simples também é o método de transferência para compostos exógenos como os fármacos.

2. Difusão facilitada — O primeiro exemplo de uma substância transportada por difusão facilitada é a glicose, a principal fonte de energia para o feto. Presumivelmente, um sistema transportador opera *com* o gradiente químico (ao contrário do transporte ativo, que opera *contra* o gradiente) e pode se tornar saturado em altas concentrações de glicose. No estado estável, a concentração de glicose no plasma fetal é aproximadamente dois terços da concentração materna, refletindo a rápida velocidade de utilização fetal. Substâncias de baixo peso molecular, carga elétrica mínima e solubilidade lipídica alta difundem-se pela placenta com facilidade.

3. Transporte ativo — O transporte seletivo de nutrientes essenciais específicos e de aminoácidos é realizado por mecanismos enzimáticos.

4. Pinocitose — A microscopia eletrônica tem mostrado projeções pseudopodiais da camada sinciotrofoblástica que chegam para cercar pequenas quantidades de plasma materno. Essas partículas são carregadas através da célula praticamente intacta para serem liberadas do outro lado, depois disso elas prontamente ganham acesso para a circulação fetal. Outras proteínas (p.ex., antígenos estranhos) podem ser imunologicamente rejeitadas. Esse processo pode funcionar para o feto e a partir do feto, mas a seletividade do processo não foi determinada. Proteínas complexas, pequenas quantidades de gordura, algumas imunoglobulinas e até mesmo vírus podem atravessar a placenta dessa forma. Para a passagem de proteínas complexas, processos altamente seletivos englobando receptores especiais são envolvidos. Por exemplo, os anticorpos maternos da classe IgG são livremente transferidos, ao passo que outros anticorpos não.

5. Vazamento — Rupturas amplas na membrana placentária podem ocorrer, permitindo a passagem de células intactas. Apesar do fato de que o gradiente de pressão hidrostática é normalmente do feto para a mãe, hemácias e leucócitos marcados movimentam-se em qualquer direção. Essas rupturas provavelmente ocorrem com mais frequência durante o trabalho de parto ou com ruptura placentária (descolamento da placenta, placenta prévia ou trauma), cesariana ou morte fetal intrauterina. É nesses momentos que as hemácias fetais podem muitas vezes ser demonstradas na circulação materna. Esse é o mecanismo pelo qual a mãe pode se tornar sensibilizada aos antígenos das hemácias fetais como o antígeno D (Rh).

B. Transporte placentário de fármacos

As membranas placentárias são muitas vezes referidas como uma “barreira” para transferência fetal, mas existem poucas substâncias (p.ex., fármacos) que não atravessarão as membranas. Poucos compostos, tais como heparina e insulina, são de tamanho ou carga molecular suficientemente grande para

que ocorra mínima transferência. Essa falta de transferência é quase exclusiva entre os fármacos. Muitos medicamentos são transferidos da circulação materna para a fetal por difusão simples, cuja taxa é determinada pelos respectivos gradientes dos fármacos.

Esses gradientes de difusão são influenciados subsequentemente por vários fatores séricos, incluindo o grau de ligação fármaco-proteína (p.ex., globulina de ligação do hormônio sexual). Como a concentração de albumina no soro é consideravelmente mais baixa durante a gravidez, os fármacos que se unem quase exclusivamente à albumina plasmática (p.ex., varfarina, salicilatos) podem ter concentrações livres relativamente mais altas e, portanto, um gradiente placentário efetivamente mais alto. Em comparação, um composto como monóxido de carbono pode se prender tão fortemente à hemoglobina total aumentada que sobrará pouco no plasma para transporte.

A placenta também age como fator de resistência lipoidal para a transferência de químicos orgânicos estranhos solúveis em água; como um resultado, os químicos e os fármacos que são prontamente solúveis em lipídeos são transferidos muito mais facilmente através da barreira placentária do que os fármacos ou moléculas solúveis em água. As moléculas ionizadas de fármacos são altamente solúveis em água e, portanto, são insatisfatoriamente transmitidas através da placenta. Como a ionização de químicos depende em parte de suas relações pH-pK, múltiplos fatores determinam essa “difusão simples” de fármacos através da placenta. Obviamente, a transferência de fármacos não é simples, e deve-se presumir que alguma quantidade de quase todo fármaco atravessará a placenta.

DISTÚRBIOS ANATÔMICOS DA PLACENTA

A observação das alterações estruturais dentro da placenta pode indicar doença fetal e materna que de outra forma pode não ser detectada.

► Síndrome da transfusão feto-fetal

Quase todas as placentas gemelares monocoriônicas mostram uma anastomose entre os vasos das duas circulações umbilicais, mas diferem em número, direção e tamanho das anastomoses. Estas geralmente envolvem os ramos principais das artérias e veias na superfície placentária. As comunicações artéria-para-artéria são encontradas em 75% das placentas gemelares monocoriônicas. As anastomoses veia-para-veia e artéria-para-veia são encontradas com menos frequência. As comunicações arteriovenosas profundas entre as duas circulações são de grande importância patológica. Isso ocorre quando existem lóbulos divididos supridos por um ramo arterial umbilical de um feto e drenado por um ramo de veia umbilical do outro feto. Isso é encontrado em aproximadamente metade de todas as placentas gemelares monocoriônicas. Felizmente, o fluxo de uma via para o lóbulo dividido pode ser compensado pelo fluxo reverso através de uma anastomose arterioarterial ou venovenosa superficial, se eles coexistirem.

A síndrome de transfusão feto-fetal (STFF) surge quando os lóbulos divididos que provocam o fluxo sanguíneo de um gêmeo para o outro não são compensados pela presença de anastomose superficial ou por lóbulos divididos, provocando fluxo na direção oposta. Essa síndrome ocorre em 15-20% dos casos de placentação monocoriônica. O gêmeo que recebe a transfusão é pletórico e policitêmico e pode mostrar cardiomegalia. O gêmeo doador é pálido e anêmico e pode ter pesos dos órgãos similares aos vistos na forma de má nutrição intrauterina do pequeno para a idade gestacional.

► Infarto placentário

Um infarto placentário é uma área de necrose isquêmica de vilosidades placentárias resultante de obstrução do fluxo sanguíneo através das artérias espiraladas como um resultado de trombose. As lesões possuem uma distribuição lobular. Contudo, as artérias espiraladas não são artérias finais verdadeiras, e se houver fluxo adequado através das artérias que suprem os lóbulos adjacentes, uma circulação suficiente será mantida para prevenir necrose. Dessa forma, a necrose isquêmica de um lóbulo placentário provavelmente indica não apenas que a artéria espiralada que supre o lóbulo infartado está trombosada, mas que o fluxo através das artérias espiraladas está gravemente prejudicado. O infarto placentário pode servir como um mecanismo que permite que o feto redistribua o fluxo de sangue para aqueles lóbulos placentários que são adequadamente supridos pela circulação materna. Embora muitas vezes visto em placentas maduras em níveis baixos, o infarto deve ser extenso antes que o feto seja fisiologicamente prejudicado.

► Corioangioma placentário

Um tumor benigno que ocorre em aproximadamente 1% das placentas e é composto de capilares fetoplacentários. Ele é macroscopicamente visível como uma massa vermelho-púrpura, aparentemente encapsulada, de tamanho variável e ocasionalmente multicêntrica. Hemangiomas placentários, ou “corioangiomas”, que medem 5 cm ou mais, podem ser ligados à complicações maternas, fetais e neonatais devido à derivação arteriovenosa de sangue para longe do feto. Muitos tumores placentários são acompanhados por polihidrâmnio, hemorragia, parto pré-termo e restrição do crescimento fetal.

► Bandas amnióticas

A inspeção rigorosa das membranas fetais, principalmente próximo da inserção do cordão umbilical, pode revelar bandas ou segmentos de membrana em faixa que são facilmente levantados acima da superfície placentária. A origem das bandas amnióticas é incerta. O mecanismo proposto inclui ruptura no âmnion no início da gravidez, bem como anormalidade de desenvolvimento hereditária. Elas podem causar constrição dos membros em desenvolvimento ou de outros dedos. Pode ocorrer a amputação. Sindactilia, pé torto e deformidades de fusão do crânio e da face

também podem ser explicados em determinados casos com bandas amnióticas.

► Patologia placentária

Qualquer bebê nascido com uma complicação pode se beneficiar da avaliação histológica da placenta e do cordão umbilical. As características histológicas de uma placenta com insuficiência uteroplacentária incluem infartos não marginais, vilosidades placentárias enrugadas, brotos sinciciais aumentados, fibrina perivillosa aumentada e deposição de fibrina multifocal e difusa. Semelhantemente, se a razão de hemácias nucleadas para leucócitos exceder 2:3, isso indica estresse hipóxico fetal. Corangiose é uma mudança patológica que indica hipoperfusão placentária de longa duração ou hipóxia tecidual de grau baixo.

A presença de mecônio e sua localização também pode fornecer informações no tempo possível da lesão presumida. Sob observação macroscópica, o mecônio irá colorir a placenta e o cordão após 1 a 3 horas de exposição. Unhas coradas do bebê indicam exposição de mecônio por pelo menos 6 horas. Verniz corado equivale à exposição de mecônio por 15 horas ou mais.

A avaliação microscópica também esclarece o momento da liberação de mecônio. Macrófagos carregados de mecônio na superfície coriônica da placenta podem ser vistos quando o mecônio estiver presente por 2 a 3 horas. Quando esses macrófagos são encontrados profundamente nas membranas extraplacentárias, o mecônio está presente por pelo menos 6 a 12 horas.

Por fim, quando a avaliação do cordão umbilical demonstra meio arterial necrobiótico e necrótico com macrófagos carregados de mecônio circundantes, a liberação de mecônio ocorreu mais de 48 horas antes do parto.

► Anormalidades da implantação placentária

Normalmente, a placenta seleciona uma localização sobre o endométrio que beneficia o crescimento do feto. Contudo, existem vários casos em que o local de implantação da placenta não é benéfico.

Placenta prévia, ou a implantação da placenta sobre o orifício cervical, é a mais comum. A incidência em 12 semanas de gestação é de aproximadamente 6% por causa do avanço da imagem transvaginal. Felizmente, a maioria dos casos de placenta prévia se resolve até o parto (incidência relatada de 5/1.000 nascimentos). Uma placenta prévia marginal ocorre quando a borda da placenta situa-se dentro de 2 a 3 cm do orifício cervical; a prevalência varia de 10 a 45% quando a ultrassonografia abdominal menos acurada é utilizada.

Consequências associadas a estes locais de placentação anormal incluem risco aumentado de sangramento, para a mãe e para o feto, aumento da necessidade de cesariana e possível risco de placenta acreta e increta, ou percreta, descolamento e restrição de crescimento. Uma vez que a borda placentária se move para além de 2 a 3 cm do orifício cervical, esses riscos são minimizados.

Placenta acreta é a consequência mais perigosa da placenta prévia. Ela envolve invasão trofoblástica anormal além da camada de Nitabuch. Placenta increta é o termo utilizado para descrever invasão para o miométrio. Placenta percreta descreve invasão através da serosa com possível invasão para os tecidos adjacentes como a bexiga. Placenta acreta está associada com hemorragia pós-parto com risco de vida e necessidade aumentada de histerectomia imediata.

Os fatores de risco para placenta prévia e placenta acreta são similares. Idade materna avançada, paridade aumentada e cirurgia uterina prévia são fatores de risco comuns para as duas condições. A correlação mais forte parece existir com cirurgias uterinas prévias. A prevalência de placenta prévia após uma cesariana alcança 0,65% *versus* 0,26% no útero sem cicatriz. Contudo, após quatro ou mais cesarianas a prevalência atinge 10%. Da mesma forma, a frequência de acretismo na presença de placenta prévia aumenta à medida que o número de cirurgias uterinas aumenta. Em pacientes com uma cirurgia uterina anterior, placenta acreta ocorre em 24% das placentas prévias, ao passo que após quatro ou mais cirurgias, a frequência de placenta acreta pode ser de até 67%.

A placenta acreta pode ser suspeitada com determinados achados na ultrassonografia, como perda da zona miometrial retroplacentária hipoeoica, afinamento ou ruptura da interface serosa uterina-bexiga hiperecoica, ou com visualização de uma massa exofítica. Em todos os casos de placenta prévia e especialmente se houver suspeita de placenta acreta, a paciente deve ser aconselhada de que a histerectomia pode ser necessária para controlar o sangramento excessivo após o parto. Os produtos do sangue devem estar disponíveis antes do nascimento do bebê para assegurar reposição imediata.

CORDÃO UMBILICAL

► Desenvolvimento

Nos estágios iniciais, o embrião tem um pedículo embrionário espesso contendo duas artérias umbilicais, uma grande veia umbilical, o alantoide e o mesoderma primário. As artérias carregam sangue do embrião para as vilosidades coriônicas, e a veia umbilical devolve o sangue para o embrião. A veia umbilical e as duas artérias giram ao redor uma da outra.

Na quinta semana de gestação, o âmnio expande-se para encher todo o celoma extraembrionário. Esse processo força o saco vitelino contra o pedículo embrionário e cobre todos os conteúdos com um tubo de ectoderma amniótico, formando o cordão umbilical. O cordão é de diâmetro mais estreito do que o pedículo embrionário e aumenta rapidamente em comprimento. O tecido conectivo do cordão umbilical é chamado de geleia de Wharton e é derivado do mesoderma primário. O cordão umbilical pode ser encontrado em alças ao redor do pescoço em aproximadamente 23% dos partos espontâneos normais de vértice.

No nascimento, o cordão maduro tem aproximadamente 50 a 60 cm de comprimento e 12 mm de diâmetro. Um cordão

longo é definido como maior que 100 cm, e um cordão curto, como menor que 30 cm. Pode haver até 40 movimentos espiralados no cordão, bem como nós falsos e nós verdadeiros. Quando o fluxo do cordão umbilical é interrompido no nascimento, a parte intra-abdominal das artérias e veia umbilicais torna-se gradualmente cordão fibroso. O curso da veia umbilical é perceptível no adulto como um cordão fibroso do umbigo até o fígado (ligamento redondo) contido dentro do ligamento falciforme. As artérias umbilicais são retidas proximalmente como as artérias ilíacas internas e desprendem as artérias superiores da vesícula e os ligamentos umbilicais mediais dentro das pregas umbilicais mediais até o umbigo. Quando o cordão umbilical é cortado e a extremidade é examinada no momento do parto, geralmente os vasos sofrem colapso.

► **Análise do cordão umbilical em anomalias fetais**

Um segmento do cordão umbilical deve ser mantido disponível como uma fonte de sangue de cordão umbilical para mensuração de gases sanguíneos no momento do parto. Os gases do sangue do cordão são uma medida mais objetiva da oxigenação do que os escores de Apgar.

ANOMALIAS DO CORDÃO UMBILICAL

► **Inserção velamentosa**

Na inserção velamentosa, os vasos umbilicais se dividem para percorrerem as membranas antes de alcançarem a placa coriônica. A inserção velamentosa ocorre em aproximadamente 1% das placentas em gestações de um bebê, com gestações múltiplas tendo uma incidência 6 a 9 vezes maior. Quando esses vasos se apresentam a frente do feto (vasa prévia), eles podem se romper durante o trabalho de parto ou antes e causar exsanguinação fetal. Quando ocorre sangramento vaginal indolor, o sangue pode ser testado para determinar se ele é de origem fetal (teste de Apt). Em termos práticos, um alto índice de suspeita de vasa prévia é necessário porque o tempo para colapso fetal com sangramento por vasa prévia é muito rápido para permitir uma interpretação do teste.

► **Cordão umbilical curto**

A partir de evidência indireta no feto humano, parece que o comprimento do cordão umbilical no termo é determinado pela quantidade de líquido amniótico presente durante o primeiro e o segundo trimestres e pela mobilidade do feto. Se

ocorrer oligoidrâmnio, bandas amnióticas ou limitação do movimento fetal por qualquer razão, o cordão umbilical não se desenvolverá até um comprimento médio. A amniocentese realizada para produzir oligoidrâmnios em ratas prenhas em 14 a 16 dias resultou em redução significativa do comprimento do cordão umbilical. O comprimento do cordão umbilical não varia conforme o peso fetal, a apresentação ou o tamanho da placenta. Fatores mecânicos simples podem determinar o eventual comprimento do cordão.

► **Nós no cordão umbilical**

Nós verdadeiros ocorrem no cordão umbilical em 1% dos partos, levando a uma perda perinatal de 6,1% nesses casos. Nós falsos são variações de desenvolvimento sem importância clínica.

► **Alças do cordão umbilical**

O giro do cordão ao redor do feto pode ser a razão para comprimento excessivo do cordão. Uma alça de cordão está presente ao redor do pescoço em 21% dos partos, duas alças em 2,5% e três alças em 0,2%. A presença de alças aumenta quando a quantidade de líquido amniótico aumenta, quando o comprimento do cordão umbilical e o movimento fetal aumentam. Quando três alças estão presentes, o cordão geralmente tem mais de 70 cm. Um estudo de 1.000 partos consecutivos encontrou uma ou mais alças de cordão ao redor do pescoço em aproximadamente 24% dos casos. Estudos retrospectivos sugerem que nem alças simples nem múltiplas são associadas a resultados fetais adversos.

► **Torção do cordão umbilical**

A torção do cordão ocorre no sentido anti-horário na maioria dos casos. Se a rotação for extrema, pode resultar em asfixia fetal.

► **Artéria única**

Um cordão de dois vasos (ausência de uma artéria umbilical) ocorre em aproximadamente 0,2 a 11% das gestações, com riscos dependendo de gestação múltipla, etnia, idade materna, sexo do feto e tabagismo. A causa pode ser aplasia ou atrofia do vaso ausente. A presença de artéria umbilical única aumenta o risco de anomalias congênitas e cromossômicas. Malformações associadas incluem defeitos do tubo neural, defeitos cardíacos, malformações geniturinárias, malformações gastrintestinais e malformações respiratórias. Gemelaridade acárdica também foi documentada. Uma ultrassonografia de nível III deve ser realizada.

- Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001450. PMID:20687066.
- Alkazaleh F, Chaddha V, Viero S, et al. Second-trimester prediction of severe placental complications in women with combined elevations in alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:821-827. PMID:16522419.
- Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: A population-based study. *Obstet Gynecol* 2001;98:299-306. PMID:11506849.
- Anton L, Merrill DC, Neves LA, et al. The uterine placental bed Renin-Angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology* 2009;150:4316-4325. PMID:19520788.
- Brooks VL, Dampney RA, Heesch CM. Pregnancy and the endocrine regulation of the baroreceptor reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;299:R439-R451. PMID:20504907.
- Cai LY, Izumi S, Koido S, et al. Abnormal placental cord insertion may induce intrauterine growth restriction in IVF-twin pregnancies. *Hum Reprod* 2006;21:1285-1290. PMID:16497694.
- Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2008;22:801-823. PMID:18760680.
- Conrad KP. Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:438-448. PMID:15458740.
- Derbyshire EJ, Davies J, Detmar P. Changes in bowel function: Pregnancy and the puerperium. *Dig Dis Sci* 2007;52:324-328. PMID:17211700.
- Desai DK, Moodley J, Naidoo DP. Echocardiographic assessment of cardiovascular hemodynamics in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:20-29. PMID:15228996.
- Flo K, Wilsgaard T, Vårtun A, Acharya G. A longitudinal study of the relationship between maternal cardiac output measured by impedance cardiography and uterine artery blood flow in the second half of pregnancy. *BJOG* 2010;117(7):837-844. PMID:20353457.
- Flo K, Wilsgaard T, Acharya G. Relation between utero-placental and feto-placental circulations: A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1270-1275. PMID:20726828.
- Granger JP. Maternal and fetal adaptations during pregnancy: Lessons in regulatory and integrative physiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R1292. PMID:12429557.
- Harirah HM, Donia SE, Nasrallah FK, Saade GR, Belfort MA. Effect of gestational age and position on peak expiratory flow rate: A longitudinal study. *Obstet Gynecol* 2005;105:372-376. PMID:15684167.
- Jankowski M, Wang D, Mukaddam-Daher S, Gutkowska J. Pregnancy alters nitric oxide synthase and natriuretic peptide systems in the rat left ventricle. *J Endocrinol* 2005;184:209-217. PMID:15642797.
- Jensen D, Wolfe LA, Slatkovska L, Webb KA, Davies GA, O'Donnell DE. Effects of human pregnancy on the ventilatory chemoreflex response to carbon dioxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R1369-R1375. PMID:15677521.
- Jeyabalan A, Lain KY. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am* 2007;34:1-6. PMID:17145354.
- Kirkegaard I, Uldbjerg N, Oxvig C. Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics: An overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1118-1125. PMID:20804336.
- Lindheimer MD. Polyuria and pregnancy: Its cause, its danger. *Obstet Gynecol* 2005;105:1171-1172. PMID:15863570.
- Moertl MG, Ulrich D, Pickel KI, et al. Changes in haemodynamic and autonomous nervous system parameters measured non-invasively throughout normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144 (Suppl 1):S179-S183. PMID:19285779.
- Muallem MM, Rubeiz NG. Physiological and biological skin changes in pregnancy. *Clin Dermatol* 2006;24:80-83. PMID:16487877.
- Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. *Obstet Gynecol* 2010;116:835-842. PMID:20859146.
- Sciscione AC, Hayes EJ; Society for Maternal-Fetal Medicine. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:121-126. PMID:19646563.
- Sheiner E, Abramowicz JS, Levy A, Silberstein T, Mazor M, HersHKovitz R. Nuchal cord is not associated with adverse perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:81-83. PMID:16374604.
- Smith SD, Dunk CE, Aplin JD, Harris LK, Jones RL. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am J Pathol* 2009;174:1959-1971. PMID:19349361.
- Stachenfeld NS, Taylor HS. Progesterone increases plasma volume independent of estradiol. *J Appl Physiol* 2005;98:1991-1997. PMID:15718411.
- Swansburg ML, Brown CA, Hains SM, Smith GN, Kisilevsky BS. Maternal cardiac autonomic function and fetal heart rate in pre-eclamptic compared to normotensive pregnancies. *Can J Cardiovasc Nurs* 2005;15:42-52. PMID:16295797.
- Taipale P, Hiilesmaa V, Ylostalo P. Diagnosis of placenta previa by transvaginal sonographic screening at 12-16 weeks in a non-selected population. *Obstet Gynecol* 1997;89:364-367. PMID:9052586.
- Toal M, Chan C, Fallah S, et al. Usefulness of a placental profile in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(4):363.e1-363.e7. PMID:17403424.
- Tihtonen K, Kööbi T, Yli-Hankala A, Uotila J. Maternal Hemodynamics during cesarean delivery assessed by whole-body impedance cardiography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:355-361. PMID:15762965.

Varga I, Rigó J Jr, Somos P, Joó JG, Nagy B. Analysis of maternal circulation and renal function in physiologic pregnancies; parallel examinations of the changes in the cardiac output and the glomerular filtration rate. *J Matern Fetal Med* 2000;9:97-104. PMID: 10902822.

Yagel S. The developmental role of natural killer cells at the fetal-maternal interface. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:344-350. PMID: 19788966.

Avaliação e cuidado do recém-nascido

Elisabeth L. Raab, MD, MPH
Lisa K. Kelly, MD

9

Um recém-nascido a termo é um bebê nascido a 37 semanas de gestação ou mais. Recém-nascidos a termo são avaliados na sala de parto imediatamente após o nascimento para garantir que não precisam de suporte respiratório ou circulatório, não têm trauma ou anomalias congênitas relacionadas ao nascimento que requeiram intervenção imediata e são transportados para a vida extrauterina. Aproximadamente 97% dos recém-nascidos são saudáveis e requerem apenas cuidado de rotina na enfermaria após o nascimento. Na enfermaria, os recém-nascidos recebem uma minuciosa avaliação para determinar a maturidade, avaliar o crescimento e desenvolvimento, e identificar aqueles com sinais de doença aguda ou doença congênita subjacente.

MANEJO NA SALA DE PARTO

Em cada parto deve haver pelo menos uma pessoa cuja responsabilidade primária é cuidar do recém-nascido. Embora em aproximadamente 90% das vezes não há necessidade de ressuscitação, o cuidador deve estar apto a reconhecer sinais de sofrimento em um recém-nascido e executar com competência uma ressuscitação.

Após o cordão umbilical ser cortado, os recém-nascidos devem ser colocados em um ambiente aquecido. Eles podem ser colocados no peito da mãe, pele com pele, ou podem ser levados a um forte aquecedor. O contato pele com pele inicial aumenta a probabilidade e a duração da amamentação, diminui o choro do bebê e facilita o vínculo e é, portanto, estimulado sempre que possível. Contudo, isso somente deve ser feito quando o recém-nascido está chorando/respirando e está bem corado quando não existem fatores de risco que aumentem a probabilidade de que seja necessária uma ressuscitação (p.ex., prematuridade). O bebê é secado com toalhas pré-aquecidas para prevenir a perda de calor, e as vias aéreas são posicionadas e abertas para garantir a patência. As vias aéreas podem ser liberadas pela sucção da boca e narinas com um aspirador nasal ou cateter de sucção conectado à sucção mecânica. Se o recém-nascido estiver com boa aparência e não em risco aumentado, as vias aéreas podem ser liberadas simplesmente limpando a boca e o nariz com uma toalha.

Durante este período inicial pós-parto, o esforço respiratório do recém-nascido, sua frequência cardíaca, cor e atividade são avaliadas para determinar a necessidade de intervenção. Se secar e aspirar não fornecerem um estímulo suficiente, é apropriado dar uma batidinha nas solas dos pés ou esfregar as costas para estimular a respiração. É importante observar a presença de mecônio no líquido amniótico ou na pele do recém-nascido. Embora não contraindicado, não mais se recomenda que o obstetra rotineiramente succione a orofaringe de um bebê nascido com líquido amniótico com coloração de mecônio na expulsão da cabeça. Se o recém-nascido estiver em sofrimento ou tiver diminuição do esforço respiratório após o parto e houver evidência de que o mecônio passou no útero, é adequado intubar e succionar a traqueia antes de estimular o bebê de qualquer modo. O mecônio pode bloquear as vias aéreas, impedindo que os pulmões do recém-nascido se preencham com oxigênio, um passo vital na transição normal. Contudo, se a tentativa de intubação for prolongada ou repetidamente malsucedida, pode ser adequado omitir a sucção da traqueia em favor de iniciar uma ventilação de pressão positiva (VPP) em um bebê com problemas. A sucção traqueal não mostrou diminuir a incidência da síndrome de aspiração de mecônio ou as taxas de mortalidade em bebês abatidos que nasceram através de líquido meconial. Um recém-nascido ativo, chorando, com boa aparência não requer intubação endotraqueal, independentemente da presença de coloração de mecônio ou da espessura do mecônio.

Se um recém-nascido permanecer apneico, apesar de seco, succionado e estimulado ou se houver sinais de sofrimento como gemência, cianose central ou bradicardia, a ressuscitação deve rapidamente ser realizada. A VPP deve ser iniciada em resposta a engasgo, apneia e/ou frequência cardíaca abaixo de 100 batidas/min, e a decisão de iniciar a VPP deve idealmente ser tomada dentro dos primeiros 30 a 60 segundos após o parto.

► A designação dos escores de Apgar

O escore de Apgar foi introduzido por Virginia Apgar em 1952 para quantitativamente avaliar a condição do recém-nascido após o parto (Quadro 9-1). Escores entre 0 a 2 em cada uma das cinco diferentes categorias são designados a 1 e 5 minutos de vida. O escore reflete a condição cardiorrespiratória e neurológica

Quadro 9-1 Escore de Apgar

Sinais	Pontos marcados		
	0	1	2
Batimentos cardíacos por minuto	Ausente	Lento (< 100)	> 100
Esforço respiratório	Ausente	Lento, irregular	Bom, chorando
Tônus muscular	Incerto	Alguma flexão das extremidades	Movimento ativo
Irritabilidade reflexa	Sem resposta	Caretas	Choro ou tosse
Cor	Azul ou pálido	Corpo rosado, extremidades azuis	Completamente rosado

nestes pontos de tempo. Se o escore é inferior a sete aos 5 minutos, os escores devem ser designados a cada 5 minutos até o bebê ter um escore de sete ou mais ou ter atingindo 20 minutos de vida. O escore de Apgar não é o que determina a necessidade de ressuscitação. Embora os escores sejam baseados nos mesmos elementos para avaliar a condição do recém-nascido, a avaliação da necessidade de intervenção com VPP deve idealmente já ter sido feita no momento em que o escore de Apgar de 1 minuto é determinado. Os estudos não mostram uma correlação entre um escore de Apgar em 1 minuto baixo e o desfecho. Contudo, a mudança entre os escores a 1 e 5 minutos é uma medida significativa da efetividade dos esforços de ressuscitação, e um escore em 5 minutos de 0 a 3 é associado com aumento da mortalidade nos bebês pré-termo e a termo. É importante conhecer que fatores como prematuridade, medicações maternas e doença congênita podem afetar adversamente os escores.

► A importância da história pré-natal e do intraparto

O conhecimento da história pré-natal e do intraparto é essencial para o cuidado adequado do recém-nascido. A história deve ser revisada antes do parto (se possível), uma vez que ela pode alterar o cuidado no período pós-parto imediato. Por exemplo, a informação sobre o uso de certos fármacos anestésicos durante o trabalho de parto e o parto alerta aqueles que participam do parto para a possibilidade de depressão respiratória no recém-nascido e permite que eles antecipem o uso de naloxona na ressuscitação. Outras peças importantes da informação são presença de doença crônica na mãe (p.ex., diabetes melito, doença de Grave ou lúpus eritematoso sistêmico), uso de drogas com receita médica ou ilícitas por parte da mãe, achados de ultrassonografia pré-natal, resultados de testes laboratoriais de rastreamento materno e a presença de fatores de risco para infecção neonatal. Tudo isso afetará como o recém-nascido é monitorado durante a admissão na enfermaria e nas primeiras semanas de vida; o cuidado adequado não é possível sem eles.

A. O exame inicial

Embora um exame físico completo e detalhado seja prorrogado até que o recém-nascido seja admitido na enfermaria e tenha

tido tempo para a transição para a vida extrauterina, um breve exame deve ser feito logo após o parto para eliminar quaisquer problemas que requeiram atenção imediata.

1. Vias aéreas — As vias aéreas devem ser avaliadas para patência. Se necessário, um cateter de sucção pode ser introduzido por meio de cada narina para remover secreções da nasofaringe ou se há preocupação sobre a possibilidade de atresia das coanas, mas isso não é necessário se a liberação adequada das secreções for obtida com um aspirador nasal e o recém-nascido estiver respirando bem. Embora um cateter de aspiração seja uma maneira efetiva de remover secreções, ele deve ser usado com cuidado porque pode induzir bradicardia e causar trauma e edema nas membranas das mucosas.

2. Tórax — O tórax deve ser examinado para determinar a adequação do esforço respiratório. Deve-se avaliar o movimento da parede torácica, a frequência respiratória e o padrão de respiração e procurar sinais de sofrimento, tais como retrações. Crepitações são muitas vezes audíveis no início, mas devem desaparecer com o tempo à medida que o líquido pulmonar fetal é reabsorvido e os pulmões inflam com o ar. Sons respiratórios diminuídos ou assimétricos podem resultar da pneumonia, atelectasia, um pneumotórax, massa ou efusão. Frequência e os ritmos cardíacos devem ser avaliados e a presença ou ausência de sopro. A frequência cardíaca deve estar acima de 100 batidas/min.

3. Abdome — O abdome deve estar macio e não distendido. Um abdome rígido, distendido pode indicar obstrução intestinal, pneumoperitônio ou massa intra-abdominal. Um abdome escafoide, quando acompanhado por aflição respiratória, deve levantar suspeitas de hérnia diafragmática por parte do médico. O coto umbilical deve ser examinado e o número de vasos sanguíneos, observado. Uma artéria umbilical única pode ser uma pista para a presença de outras anomalias, em particular anomalias renais.

4. Pele — A cor da pele deve ser avaliada. Embora acrocianose, descoloração azulada das mãos e pés, possa ser observada em recém-nascidos saudáveis, a cianose central do tronco pode ser um sinal de que o recém-nascido não está recebendo oxigênio

suficiente. Cianose e palidez podem resultar de uma ampla variedade de causas como sepse, anemia, insuficiência respiratória com ou sem resistência vascular cardíaca anormalmente elevada, doença cardíaca congênita e lesão hipóxica-isquêmica com disfunção cardíaca; a história pré e intraparto é muitas vezes útil na determinação da etiologia. A oximetria de pulso é útil para ajudar a determinar a saturação de oxigênio no caso de cianose. Um bebê cianótico com frequência cardíaca e esforço respiratório normais pode receber oxigênio 100% de fluxo livre através de máscara ou catéter preso ao nariz e deve ser observado para melhoras na coloração da pele. Se a pele não ficar cor-de-rosa, o paciente pode precisar de VPP para atingir a oxigenação adequada.

5. Genitália — É importante avaliar de perto a genitália antes de pronunciar o sexo do recém-nascido. Se houver ambiguidade da genitália, a situação deve ser explicada aos pais, e uma avaliação completa, incluindo carotipagem e consulta com um endocrinologista e um urologista pediátrico, deve ser feita antes de designar o sexo.

6. Geral — Devem ser observados vigilância, atividade, tônus e movimento das extremidades. O rosto e as extremidades devem ser avaliados para evidência de anomalias congênitas ou trauma no nascimento. As lesões mais comuns relacionadas ao nascimento são lesões nervosas (paralisias nos nervos facial e braquial) e fraturas (primariamente claviculares). Deve-se suspeitar de paralisia nervosa facial periférica unilateral quando o recém-nascido tem desenvolvimento normal da testa, mas dificuldades em fechar o olho e achatamento das pregas nasolabiais no lado afetado e uma expressão facial assimétrica com choro (o lado não afetado irá cair). A lesão nervosa facial periférica é tida como resultante da compressão do nervo contra o sacro materno durante o parto e não está associada com o uso de fórceps no parto. O risco de lesão no plexo braquial é aumentado quando há distopia do ombro ou o bebê for grande para a idade gestacional (GIG). A paralisia de Erb (lesão C5-C6) se manifesta como uma incapacidade de girar externamente ou abduzir o ombro; o braço afetado é mantido aduzido e internamente girado e é estendido e pronado no cotovelo (posição de "gorjeta do garçom"). Se as raízes nervosas C5-T1 estão todas afetadas, a função da mão também será afetada.

Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Eng J Med* 2001;344:467. PMID: 11172187.

Dawson JA, Kamlin COF, Vento M. et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010;125:e1340-e1347. PMID: 20439604.

Ehrenstein V. Association of Apgar scores with death and neurologic disability. *Clin Epidemiol* 2009;1:45-53. PMID: 20865086.

Roggensack A, Jefferies AL, Farine D, et al. Management of meconium at birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:353-354. PMID: 19497156.

Weiner GM, Wyckoff M, Zaichkin J. 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S909-S919. PMID: 20956231.

CUIDADO E OBSERVAÇÃO NAS PRIMEIRAS HORAS DE VIDA

Uma injeção intramuscular única de 1 mg de vitamina K é recomendada para todos os recém-nascidos para prevenir o sangramento como resultado da deficiência de vitamina K. A profilaxia da vitamina K tem sido o padrão-ouro desde 1961, quando foi primeiro recomendada pela American Academy of Pediatrics (AAP). O cuidado padrão ao recém-nascido também inclui aplicação de 0,5% de pomada de eritromicina, 1% de solução de nitrato de prata ou 1% de pomada de tetraciclina nos olhos do bebê logo após o nascimento para prevenir conjuntivite neonatal infecciosa.

O recém-nascido saudável pode permanecer com a mãe após o banho e a primeira alimentação. Deve haver uma avaliação intermitente continuada para garantir que não haja sofrimento cardiorrespiratório, instabilidade da temperatura, nível alterado de atividade ou outros sinais de sofrimento. É importante que os provedores de cuidado estejam cientes que os bebês que requerem ressuscitação após o nascimento correm risco aumentado de dificuldades de mobilidade e devem ser monitorados de perto.

American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn policy statement. *Pediatrics* 2003;112:191 PMID: 12837888.

CUIDADO DE BERÇÁRIO PARA O RECÉM-NASCIDO

Sinais vitais

Os sinais vitais devem ser registrados pela enfermagem para todos os recém-nascidos admitidos no berçário. A temperatura do corpo é normalmente medida na axila. Febre, definida como uma temperatura igual ou acima de 38°C, é muitas vezes causada por calor ambiental excessivo ou superaquecimento quando ocorre logo após o parto. A hipotermia pode resultar se os recém-nascidos são deixados na sala de operação sem aquecimento e longe de uma incubadora. Um recém-nascido com hipotermia ou hipertermia cuja temperatura falha em normalizar em resposta a medidas ambientais apropriadas deve ser avaliado para possível sepse e patologia do sistema nervoso central.

A taxa respiratória normal para um recém-nascido situa-se normalmente entre 40 a 60 respirações por minuto. A frequência cardíaca normal para um recém-nascido em geral é entre 100 e 160 batidas por minuto, mas varia consideravelmente com o sono e o nível de atividade. Se medida, a oximetria de pulso deve ser 95% no bebê a termo. Contudo, é importante perceber que as saturações de oxigênio podem permanecer baixas durante vários minutos após o nascimento. Os dados indicam que leva em média 8 minutos para as saturações de oxigênio de pulso ultrapassarem 90%. As diretrizes para ressuscitação neonatal publicadas pela AAP em 2010 visam à saturação pré-dutal de mais de 80% por volta de 5 minutos de vida e 85 a 95% por volta de 10 minutos de

vida em bebês a termo e pré-termo. A pressão arterial varia com a gestação e o peso no nascimento. Há ainda um debate sobre o que constitui uma pressão arterial normal no neonato, mas a hipotensão nas primeiras 12 a 24 horas de vida normalmente é definida como uma pressão arterial média menor que a idade gestacional. A hipertensão no recém-nascido a termo é definida como pressão arterial sistólica superior a 90 mmHg e pressão arterial diastólica superior a 70 mmHg. As pressões arteriais devem ser medidas nas quatro extremidades se houver qualquer suspeita de doença cardíaca. A coarctação da aorta é caracterizada pela pressão arterial elevada nas extremidades superiores e pressão diminuída nas extremidades inferiores.

► Crescimento e desenvolvimento

Peso, comprimento e circunferência da cabeça devem ser medidos e registrados em curvas para avaliar o crescimento intrauterino (Fig. 9-1). Os recém-nascidos que são pequenos para a idade gestacional (PIG), historicamente definidos como menos do 10º percentil na curva de crescimento, podem justificar a avaliação de infecções congênicas, síndromes cromossômicas ou outras causas se não houver causa identificável para o retardo do crescimento, como gravidez múltipla ou pré-eclâmpsia ou outra evidência de insuficiência placentária. Bebês que são PIG ou GIG devem ser tratados do mesmo modo que os bebês de mães diabéticas e devem ser monitorados para hipoglicemia nas primeiras horas de vida.

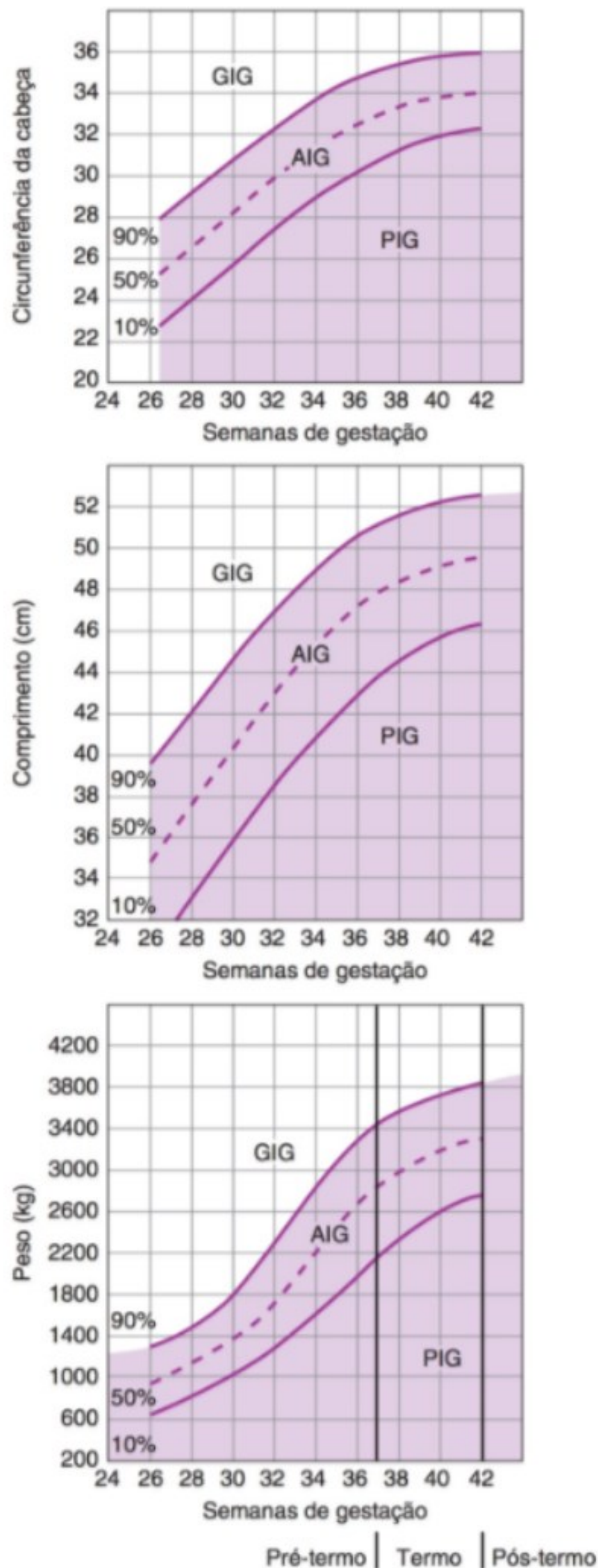
Embora a idade gestacional geralmente seja estimada antes do parto pela ultrassonografia pré-natal (preferivelmente cedo na gravidez) ou pela data da última menstruação da mãe, a informação algumas vezes é indisponível ou imprecisa e a maturidade deve ser reavaliada no pós-natal. Existem medidas, como a versão modificada de Ballard do exame de Dubowitz (Quadro 9-2) que incorpora elementos múltiplos do exame físico e pode ser útil em 12 a 24 horas de vida para ajudar na determinação da idade gestacional.

► Exame físico

Um médico deve executar um exame físico completo do recém-nascido nas primeiras 24 horas de vida.




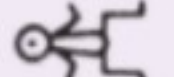
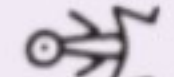
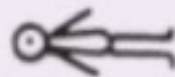
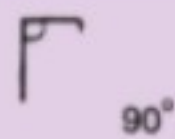
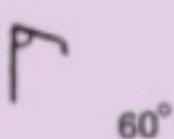
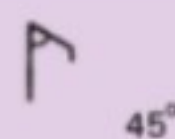
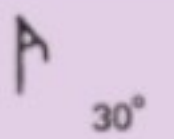
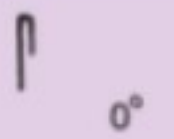




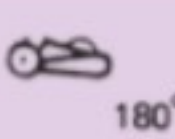
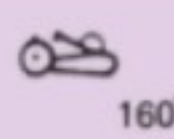
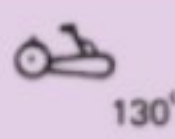
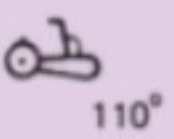
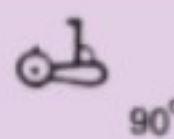
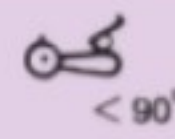










A. Pele

Assim como no breve exame inicial, a cor da pele deve ser avaliada e observada a presença de cianose, palidez ou icterícia. O recém-nascido saudável deve ser cor-de-rosa. Os bebês pós-termo muitas vezes têm pele seca, com rachaduras. A icterícia clínica é rara nas primeiras 24 horas de vida e deve requerer uma avaliação. A plethora, muitas vezes observada em bebês de mães diabéticas, pode indicar policitemia significativa. A prática varia, mas a maioria dos neonatologistas considera um hematócrito acima de 70% em um recém-nascido assintomático e 65% em um recém-nascido sintomático a base para uma exsanguinotransfusão parcial. Os sintomas de hiperviscosidade incluem hipóxia, hipoglicemia, aumento no trabalho de respiração e convulsões. As sequelas neurológicas podem ser graves. As petéquias estão muitas vezes presentes no rosto e na parte superior do tórax, particularmente quando há



▲ **Figura 9-1** Classificação dos recém-nascidos baseada na idade gestacional representada com base na circunferência da cabeça, comprimento e peso. AIG, apropriado para a idade gestacional; GIG, grande para a idade gestacional; PIG, pequeno para a idade gestacional.

Quadro 9-2 Escala de classificação da maturidade do recém-nascido

	0	1	2	3	4	5
Maturidade neuromuscular						
Postura						
Janela quadrada (cintura)						
Retração do braço						
Ângulo popliteo						
Sinal cachecol						
Calcanhar-orelha						
Maturidade física						
Pele	Gelatinosa, vermelha, transparente	Suave, cor-de-rosa, veias visíveis	Peeling superficial e/ou erupção; poucas veias	Rachaduras, área pálida; veias raras	Pergaminho; rachadura profunda; sem vasos	Coriácea, rachada, enrugada
Lanugo	Nenhum	Abundante	Afinamento	Áreas calvas	Predominantemente calvo	
Pregas palmares	Sem pregas	Marcas vermelho-claro	Apenas prega transversa anterior	Dois terços de pregas anteriores	Pregas cobrem toda a sola	
Mama	Quase imperceptível	Aréola plana; sem botão	Aréola pontuada; botão, 1-2 mm		Aréola elevada; botão, 3-4 mm	Aréola completa; botão, 5-10 mm
Orelha	Pavilhão plano; fica dobrada	Pavilhão levemente curvado; macia; retração lenta	Pavilhão bem curvado; macia; retração pronta	Formada e firme; retração instantânea	Cartilagem espessa; orelha rígida	
Genitália (masculina)	Escroto vazio; sem rugas		Testículos descendentes; poucas rugas	Testículos abaixo; boas rugas	Testículos suspensos; rugas profundas	
Genitália (feminina)	Clitóris e pequenos lábios proeminentes		Grandes e pequenos igualmente proeminentes	Grandes proeminentes; pequenos diminuídos	Clitóris e pequenos lábios completamente cobertos	

A seguinte informação deve ser registrada: Data de nascimento e escore de Apgar em 1 e 5 minutos. Dois exames separados devem ser feitos nas primeiras 24 horas para determinar a idade gestacional estimada de acordo com a classificação de maturidade. Cada exame e a idade do bebê em cada exame devem ser observados. Classificação de maturidade

Escore	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Semanas	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44

presença de cordão nual. Quando presentes abaixo da linha do mamilo, as petéquias devem levantar suspeitas sobre a possibilidade de sepse ou disfunção de plaquetas. Hematomas ocorrem com frequência, especialmente com apresentação pélvica, mas devem ser observados porque podem causar, quando extensos, emólise excessiva e hiperbilirrubinemia. Manchas mongólicas são áreas hiperpigmentadas azul-púrpura escuras geralmente sobre as costas e as nádegas que se parecem com machucados, mas são bolhas de melanócitos profundas na derme. Elas estão presentes na maioria de recém-nascidos da raça negra e asiáticos e desaparecem com o passar do tempo. Seios dérmicos, covinhas e cistos devem ser observados; eles podem indicar defeitos subjacentes ou sugerir risco de infecção.

A erupção de pele mais comum no recém-nascido é o eritema tóxico, que se apresenta em 24 a 48 horas de vida em quase metade de todos os recém-nascidos como lesões pustulares-papulares eritematosas que tendem a poupar as palmas e as solas. Outras erupções benignas frequentemente vistas incluem milia, pequenas pápulas brancas normalmente ao redor das narinas, e melanose pustular neonatal transitória, pequenas vesículas ou pústulas presentes no nascimento que deixam máculas pigmentadas circundadas por escamas quando desaparecem.

Hemangiomas e malformações vasculares podem estar presentes no nascimento. Os hemangiomas são tumores benignos de endotélio vascular e muitas vezes não estão presentes no nascimento, mas podem ser observados logo em seguida. Por fim, eles envolvem sem terapia, mas apenas após um período inicial de crescimento, geralmente de 6 a 12 meses. Se presentes próximos aos olhos ou às vias aéreas, elas podem requerer pronta intervenção para prevenir comprometimento visual ou da via aérea. Em contraste, malformações vasculares como manchas de vinho do porto e róseas estão sempre presentes no nascimento. Anomalias de desenvolvimento compostas por um ou mais tipos de vasos normalmente crescem à medida que a criança se desenvolve e não se resolvem de modo espontâneo.

B. Cabeça, rosto e pescoço

A cabeça deve ser avaliada para qualquer assimetria. As linhas de sutura podem ser abertas ou levemente sobrepostas, mas a fusão prematura requer intervenção, à medida que ela apresenta uma restrição ao crescimento cerebral. A fontanela anterior deve estar macia, não tensa ou saliente, quando o recém-nascido está calmo. Ela normalmente tem 1 a 4 cm de tamanho e pode ser alargada com o hipotireoidismo ou aumento da pressão intracraniana. A fontanela posterior é normalmente inferior a 1 cm e pode não ser palpável.

Um edema no escalpo (cabeça sucdânea) pode mais facilmente ser diferenciado de um cefalo-hematoma (uma coleção localizada de sangue sob a dura máter) observando se o edema cruza ou não as linhas de sutura; o cefalo-hematoma é normalmente confinado pelas linhas de sutura. Esta condição deve estimular consciência do possível desenvolvimento de hiperbilirrubinemia à medida que a coleta de sangue é partida e reabsorvida. As fraturas no crânio podem ocorrer, e o crânio deve ser cuidadosamente apalpado.

O rosto deve ser avaliado para aspectos dismórficos, malformações e assimetrias. A micrognatia pode causar

comprometimento significativo da via aérea no neonato e está associada a várias síndromes. O palato deve ser apalpado para garantir que não esteja arqueado ou fissurado. Uma narina é patente se houver movimento de ar através dela (demonstrado segurando um algodão na frente dela) quando a boca e a outra narina estiverem bloqueadas. As hemorragias subconjuntivais são um achado comum como resultado do processo do nascimento. Um reflexo vermelho ausente deve propiciar uma imediata avaliação oftalmológica para eliminar uma catarata congênita, retinoblastoma ou glaucoma. As pupilas devem estar iguais e reativas. As anormalidades do posicionamento ou formação dos olhos, nariz ou orelhas podem sugerir síndromes específicas ou defeitos cromossômicos. Embora fossetas e apêndices pré-auriculares estejam associados a malformações renais, atualmente não há evidência sugerindo que sua presença, enquanto achado isolado, é suficiente para autorizar uma ultrassonografia renal. O pescoço deve ser examinado para massas, cistos e fibroses. As clavículas devem ser apalpadas para crepitação, edema e sensibilidade, o que pode sugerir uma fratura subjacente. Embora geralmente não detectado até várias semanas de idade, o torcicolo pode ocorrer como resultado da isquemia dentro do (ou hemorragia no) músculo esternocleidomastoideo no nascimento. Ele se manifesta como uma inclinação da cabeça com ou sem uma massa fibrosa palpável no músculo. Raramente a cirurgia se faz necessária; a maioria dos casos é manejada com um regime de alongamento doméstico ou fisioterapia.

C. Tórax

O tórax deve ser avaliado para deformidades como demasiadamente espaçado ou mamilos acessórios e *pectus excavatum*, conhecido entre os leigos como peito escavado. Botões na mama podem estar presentes nos dois sexos e são normais, um produto da exposição aos hormônios maternos circulantes no útero.

O esforço e a taxa respiratória devem ser avaliados, procurando sinais de angústia respiratória. Logo no início, a taquipneia pode ser o único sinal de processos patológicos tão variados quanto pneumonia, líquido amniótico e/ou síndrome da aspiração de mecônio, sepse ou doença cardíaca congênita (DCC). Ruídos respiratórios são auscultados, prestando atenção à qualidade dos mesmos, à entrada de ar e a qualquer assimetria que esteja presente sobre os campos pulmonares. A assimetria dos ruídos respiratórios pode indicar uma área de consolidação de atelectasia ou infecção, um pneumotórax, uma efusão ou massa. Sons de via área superior, como congestão ou estridor, são muitas vezes confundidos no exame com ruídos respiratórios anormais. O ouvinte geralmente pode distinguir ruídos de origem na via área superior daqueles de origem intratorácica ouvindo a presença dos sons sobre o pescoço do paciente. A angústia respiratória ou um exame pulmonar anormal devem ser avaliados com uma radiografia torácica. Em uma situação de emergência na qual há suspeita de pneumotórax, um transiluminador pode ser usado. A transiluminação aumenta no lado do pneumotórax, mas é algumas vezes difícil de ser avaliada com precisão e deve ser confirmada pela radiografia torácica quando possível antes da aspiração por agulha ou colocação de dreno torácico.

Um pré-córdio hiperdinâmico pode indicar doença cardíaca subjacente com sobrecarga de volume observada em um ou

ambos os ventrículos. O coração é auscultado para avaliar a frequência e o ritmo cardíaco e caracterizar os sons cardíacos. Um som cardíaco de fração de segundo pode garantir ao médico que as valvas aórtica e pulmonar estão presentes. Um sopro deve ser descrito por onde é escutado, como o som se parece, se ele ocorre em sístole ou diástole e o quão ruidoso ele é. Sopros são muitas vezes audíveis no recém-nascido e muitas vezes atribuídos a um ducto arterioso ou forame oval fechado, mas o sopro inocente mais comumente ouvido no neonato é produzido por estenose pulmonar periférica (EPP). Os sopros de EPP ocorrem durante a sístole e são mais bem ouvidos nas costas ou nas axilas.

Os sopros podem ou não estar presentes nos recém-nascidos com DCC. Defeitos septais ventriculares, a forma mais comum de DCC, têm um sopro sistólico, áspero característico associado a eles. Contudo, suas pressões no sistema pulmonar do recém-nascido ainda são altas (aproximadamente igual às pressões sistêmicas) e assim, em geral não há gradiente de fluxo sobre um grande defeito ventricular para produzir um sopro nos primeiros dias de vida. A DCC complexa normalmente se apresenta como cianose, taquipneia ou choque e raramente se apresentará como sopro assintomático. Os sinais podem se desenvolver com rapidez com o fechamento do canal arterial se a lesão tiver fluxo pulmonar ou sistêmico dependente do ducto. Os passos iniciais na avaliação de um paciente estável para suspeita de DCC incluem medidas das pressões arteriais das quatro extremidades, medida de saturação pré e pós-ductais, eletrocardiograma e radiografia torácica e um teste de hiperóxia. O diagnóstico de DCC geralmente é estabelecido pela ecocardiografia.

D. Abdome

O médico deve ouvir sons intestinais e palpar o abdome para massas, organomegalia ou musculatura anormal. O fígado é facilmente palpável no recém-nascido, e a borda inferior fica geralmente 1 a 2 cm abaixo da margem costal direita. É muitas vezes possível palpar os rins e baço. A ausência da musculatura anormal pode estar associada com significativas anormalidades do trato urinário. O coto umbilical deve ser avaliado para vermelhidão ou endurecimento que pode sugerir a presença de uma infecção. Hérnias umbilicais são comuns e normalmente não requerem intervenção na infância. Onfalocele e gastrosquise são defeitos na parede abdominal maior e requerem pronta avaliação cirúrgica. A onfalocele é um defeito da parede abdominal em linha média. O intestino, e muitas vezes o fígado, sofrem hérnia por meio do defeito, e o umbigo é normalmente no aspecto anterior da onfalocele. A menos que rompida, uma onfalocele é coberta por uma membrana. A onfalocele está associada com aneuploidias, certas síndromes genéticas como pentalogia de Cantrell e outras malformações estruturais congênitas. O defeito na gastrosquise é normalmente à direita do umbigo na parede abdominal, e a etiologia do defeito é tida como devida à interrupção vascular. Todo o intestino pode ser exteriorizado, mas o fígado normalmente permanece interno. Diferentemente da onfalocele, o intestino exteriorizado não é coberto por uma membrana. Outras anormalidades intestinais como atresia intestinal e má rotação do intestino podem estar presentes em bebês com gastrosquise. Fetos com gastrosquise também correm risco aumentado de desenvolver restrição do crescimento intrauterino.

E. Genitália

O comprimento peniano e o tamanho clitoral devem ser inspecionados para eliminar a genitália ambígua. Os grandes lábios devem cobrir os pequenos lábios e o clitóris em um bebê do sexo feminino a termo. Uma secreção como muco branco proveniente da vagina está presente muitas vezes e é fisiológica.

O escroto deve ser avaliado para hérnias ou massas e descida dos testículos. A transiluminação do escroto ajudará a distinguir uma hidrocele de uma hérnia inguinal. A posição do meato uretral é importante de se observar, bem como a presença de hipospádias deve impedir a circuncisão rotineira para permitir uma correção cirúrgica ideal das hipospádias.

F. Ânus

O reto deve ser avaliado para permeabilidade e posição. Um reto anteriormente deslocado pode estar associado a uma fistula retogenital.

G. Sistema musculoesquelético

As extremidades, coluna e quadris são examinados para sinais de fratura, malformação ou deformação. A amplitude de movimento das articulações é avaliada. Artrogripose, contraturas das articulações, pode ser observada com a doença neuromuscular ou oligodrâmnio como resultado da diminuição ou limitação do movimento no útero. As anormalidades das extremidades, como polidactilia ou sindactilia, são observadas em diferentes anormalidades e síndromes cromossômicas e podem ajudar na formação do diagnóstico. Atenção particular deve ser dada ao exame dos quadris (apesar do fato de que uma luxação pode não ser detectável nas primeiras semanas de vida) porque a displasia de desenvolvimento do quadril (DDH) pode causar dano permanente se passar despercebida durante todo o primeiro ano de vida. Os testes de Barlow ou Ortolani podem ser usados para determinar se há presença de luxação. O teste de Barlow envolve posicionamento do paciente de costas, trazendo os joelhos juntos em linha média e então pressionando para baixo e para fora das coxas internas superiores. O teste de Ortolani envolve a pressão descendente sobre os fêmures enquanto abduz os quadris. Com as duas manobras a luxação é detectada como um estalo à medida que a cabeça femoral é luxada do acetábulo (posteriormente com o Barlow, lateralmente com o Ortolani). A assimetria das pregas glúteas e das pregas cutâneas das pernas é outra pista para a presença de DDH.

H. Sistema neurológico

A observação do nível de atividade, estado de alerta e posicionamento do recém-nascido fornece uma enorme quantidade de informação sobre a condição geral de saúde. Um recém-nascido a termo, saudável em repouso deve deitar com as extremidades flexionadas. A diminuição do tônus pode ser um sinal de doença neuromuscular ou sistêmica como sepse. Deve haver movimento intermitente espontâneo de todos os quatro membros, e o bebê deve estar alerta durante pelo menos alguns momentos do exame. O tamanho e a simetria da pupila devem ser observados.

Reflexos primitivos como o de Moro, de agarrar, de sugar e tônico do pescoço devem todos estar presentes no nascimento. Para extrair o reflexo de Moro, o recém-nascido é sustentado com a mão sob as costas e então rapidamente abaixado alguns centímetros para trás em direção à mesa de exame. O reflexo de Moro total consiste na extensão e então flexão e adução dos braços ("abraçar"), abrindo os olhos e um choro. Os reflexos são extraídos batendo um dedo sobre o tendão apropriado. O clônus significativo pode ser um sinal de lesão no sistema nervoso central. Uma covinha sacral ou tufo de cabelo sobre a coluna sacral pode indicar espinha bífida oculta e deve ser avaliado com uma ultrassonografia espinal; se os achados da ultrassonografia forem indefinidos, um exame de imagem por ressonância magnética deve ser feito por volta dos três meses de idade.

► Alimentação

Os benefícios da amamentação em todos os aspectos, da força do sistema imune aos resultados de desenvolvimento e QI foram bem documentados. O leite humano é a forma mais facilmente digerida de nutrição do bebê e seu valor calórico é superior à fórmula. As mães devem ser aconselhadas no pré-natal sobre os benefícios da amamentação e estimuladas por seus obstetras. As contraindicações à amamentação incluem infecção por HIV, infecção por tuberculose ativa e o uso de determinadas medicações. A infecção pelo vírus da hepatite C materna (HCV) não é uma contraindicação à amamentação. A transmissão do HCV via leite materno não é documentada na ausência de infecção materna coexistente com HIV. Todavia, mães infectadas devem ser informadas de que a transmissão via leite materno é teoricamente possível.

A amamentação pode ser frustrante e difícil para as mães de primeira viagem. É importante que os profissionais no berçário trabalhem para fornecer às mães o suporte e o conhecimento que elas precisam para tornar a amamentação uma experiência positiva. É também importante que as mães de recém-nascidos que requerem suplementação com mamadeira (p.ex., bebê desidratado, com icterícia) sejam tranquilizadas de que seus esforços na amamentação não serão prejudicados pela exposição à mamadeira durante um período limitado, clinicamente necessário, e que a amamentação pode, por fim, ser bem-sucedida.

Independentemente da variada literatura que sustenta o valor do leite materno, muitas mães nos Estados Unidos optam por dar mamadeira para seus filhos. A seleção da fórmula dada ao recém-nascido é muitas vezes baseada no que está disponível no berçário ou na preferência da mãe. A fórmula para o bebê a termo padrão consiste em suplementação de ferro e fornece 567 cal/g. Não há nenhuma fórmula melhor do que a outra para bebês a termo saudáveis. As mães com história familiar de intolerância à lactose solicitam fórmula de soja, e a fórmula de soja padrão fornecerá a nutrição adequada para o crescimento e o desenvolvimento. Fórmulas como *Alimentum* e *Nutramigen* estão disponíveis para bebês com alergia à proteína mais significativa. Fórmulas para bebês prematuros contêm 680 cal/g e fornecem quantidades maiores de proteína, triglicerídeos de cadeia média e vitaminas e minerais (p.ex., cálcio e fósforo) do que as fórmulas normais. A APP atualmente recomenda fórmula para o primeiro ano de vida.

► Micção e evacuação

A micção deve ser monitorada de perto no berçário. As mudanças no peso do bebê e a frequência de micção podem ser usadas para avaliar o estado de hidratação e a adequação da ingestão em um bebê que é amamentado. O tempo da primeira evacuação de urina e fezes deve ser documentado. A falha ao evacuar nas primeiras 24 horas de vida deve estimular uma avaliação da função renal e do estado de hidratação. A falha em eliminar as fezes nas primeiras 48 horas de vida deve estimular uma avaliação de possível obstrução intestinal; 94% dos recém-nascidos a termo normais eliminarão mecônio nas primeiras 24 horas de vida. A obstrução pode resultar de condições como atresia intestinal ou estenose, doença de Hirschsprung e íleo meconial.

American Academy of Pediatrics and American Heart Association. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. 5th ed. Dallas, TX: American Academy of Pediatrics; 2006.

RASTREAMENTO E PROFILAXIA DO RECÉM-NASCIDO

O exame inicial do recém-nascido pode ser normal apesar da existência de sérias doenças ocultas. Sinais de doença cardíaca congênita complexa, sepse, obstrução gastrointestinal, icterícia significativa, erros inatos de metabolismo e outras doenças podem não estar presentes até o segundo ou terceiro dia de vida, o que pode ocorrer logo antes (e às vezes depois) da alta do bebê. O rastreamento é feito na esperança de detectar a doença antes que o paciente se torne sintomático e é geralmente reservado para processos que têm um mau prognóstico se não detectados cedo e para os quais há terapia efetiva. A história médica materna e a história obstétrica e perinatal e as leis estaduais determinam qual rastreamento é feito em um determinado bebê.

Os testes de rastreamento-padrão para o recém-nascido têm tradicionalmente avaliado o seguinte:

1. Fenilcetonúria pelo teste de Guthrie para o nível de fenilalanina.
2. Hipotireoidismo congênito pelo teste de função da tireoide.
3. Sífilis congênita pelo teste RPR (Rapid Plasma Reagents) ou de VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) (qualquer teste que tenha sido feito pela mãe).
4. Incompatibilidade de ABO usando tipo sanguíneo do bebê e teste de Coombs direto (padrão se a mãe for do grupo sanguíneo O, feito em muitos laboratórios para todos os recém-nascidos).
5. Perda auditiva (avaliada pela resposta de tronco cerebral auditiva ou emissões otoacústicas).

Usando a espectrometria de massa em tandem, agora é possível rastrear até 50 condições congênitas de uma amostra de sangue simples. Embora tenha sido durante anos um padrão em muitos estados, o rastreamento expandido do recém-nascido foi apenas adotado como padrão nacional nos Estados Unidos na primavera de 2010.

O rastreamento adicional inclui muitas vezes avaliação para infecção, exposição a drogas ilícitas, hiperbilirrubinemia e hipoglicemia quando existem fatores de risco que aumentam o campo de teste. Uma história de ruptura das membranas amnióticas por mais de 18 horas antes do parto, febre intraparto materna, corioamnionite e cultura para estreptococo do grupo B materno positiva sem tratamento adequado antes do parto são todos fatores de risco para a sepse no recém-nascido. Uma história de qualquer um desses fatores de risco autoriza uma avaliação do recém-nascido assintomático para evidência laboratorial de infecção. O rastreamento é rotineiramente executado para hipoglicemia em bebês de mães diabéticas bem como para bebês PIG e GIG. Em muitas instituições, bebês de mães diabéticas são rastreados também para policitemia.

A informação sobre hepatite B materna, HIV, vírus herpes simples (HSV), clamídia e condição de sífilis é essencial para o cuidado do recém-nascido. A profilaxia adequada para hepatite B pode prevenir a transmissão em 95% dos bebês nascidos de mães com antígenos de superfície positivos da hepatite B (HBsAg+). Um bebê nascido de uma mãe que é HBsAg+ deve receber a vacina contra hepatite B e imunoglobulina da hepatite B (HBIG) nas primeiras 12 horas de vida para prevenir a transmissão do vírus da hepatite B. Se a condição da mãe for desconhecida, o recém-nascido deve receber a vacina nas primeiras 12 horas de vida, e todo o esforço deve ser feito para determinar a condição da mãe. Se o bebê pesar mais de 2 kg, a HBIG pode ser administrada em até sete dias de vida se a condição materna for positiva ou ainda desconhecida e ainda fornecer uma profilaxia pós-exposição efetiva. Contudo, um bebê que pesa menos de 2 kg no nascimento deve receber HBIG por volta de 12 horas de vida pós-natal de modo a assegurar a profilaxia adequada. O rastreamento e o tratamento apropriados para bebês nascidos de mães com uma história de infecção por HIV, clamídia, HSV ou sífilis são detalhados no Red Book da AAP.

CIRCUNCISÃO

A circuncisão rotineira não é atualmente recomendada pela AAP. Embora haja evidência que sustente alguns benefícios médicos da circuncisão (p.ex., diminuição da incidência das infecções de trato urinário durante a infância, doenças sexualmente transmissíveis e câncer peniano), os dados são insuficientes para a

AAP recomendar o procedimento para todos os recém-nascidos do sexo masculino, visto as preocupações sobre a impossibilidade do consentimento informado em um bebê e a evidência da dor e estresse causados pelo procedimento. Os pacientes devem receber uma informação sem desvios sobre o procedimento, e a decisão de prosseguir deve ser deixada a cargo deles. Se a circuncisão for executada, analgesia, tópica ou por bloqueio nervoso, deve ser administrada.

PLANEJAMENTO DE ALTA

O médico deve completar outro exame detalhado no dia da alta para reavaliar a saúde geral do recém-nascido. A diretriz de antecipação deve ser oferecida aos pais para ajudá-los a cuidar de seus recém-nascidos e reconhecer sinais de doenças e aflição. Aspectos de segurança, como o uso de bancos especiais nos carros, devem ser abordados. Os pais devem estar alertas para problemas como febre, letargia e alimentação insuficiente que devem imediatamente incitá-los a procurar um pediatra. Eles devem ser ensinados sobre o comportamento esperado do recém-nascido, a alimentação adequada, monitoramento de urina e fezes e cuidado com o cordão umbilical.

A diretriz de antecipação é particularmente importante agora que as estadias hospitalares após o parto muitas vezes duram de 36 a 48 horas. Os critérios para a alta do recém-nascido a menos de 48 horas de vida são realçados em uma afirmação de políticas da AAP de 2004. Os recém-nascidos nascidos que recebem alta antes de 48 horas de vida devem ser examinados por um médico dentro de 72 horas da alta, de preferência em 48 horas. O plano para a primeira visita do recém-nascido ao médico e qualquer teste laboratorial de acompanhamento necessário ou visitas de pediatras em casa devem ser claramente estabelecidos no momento da alta, e os pais devem ser capazes de demonstrar habilidade e segurança com a alimentação e atenção às necessidades básicas do bebê.

American Academy of Pediatrics. AAP 2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28TH ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.

American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Policy statement: Hospital stay for healthy term newborns. *Pediatrics* 2010;125:405-409. PMID: 20100744.

10

O puerpério normal

Caroline Pessel, MD
Ming C. Tsai, MD

O puerpério, ou período pós-parto, geralmente dura seis semanas e é o período de ajuste após o parto quando as mudanças anatômicas e fisiológicas da gravidez são revertidas, e o corpo retorna ao estado normal, sem a gravidez. O período de pós-parto tem sido arbitrariamente dividido em puerpério imediato, ou as primeiras 24 horas após a parturição, quando podem ocorrer as complicações pós-anestésicas ou pós-parto agudas; o puerpério inicial, que se estende até a primeira semana após o parto, e o puerpério remoto, que inclui o período de tempo requerido para a involução dos órgãos genitais e o retorno da menstruação, aproximadamente seis semanas.

MUDANÇAS ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS DURANTE O PUERPÉRIO

► Involução uterina

O útero aumenta acentuadamente de tamanho e peso durante a gravidez (aproximadamente 10 vezes o peso na não gravidez, atingindo um peso bruto de 1.000 g), mas involui rapidamente após o parto para o peso de não gravidez de 50 a 100 g. As características anatômicas e histológicas deste processo foram estudadas através de autópsia, histerectomia e espécimes endometriais. Além disso, a diminuição no tamanho do útero e da cérvix tem sido demonstrada pela imagem de ressonância magnética, ultrassonografia e tomografia computadorizada.

Imediatamente após o parto, o útero pesa aproximadamente 1 kg e seu tamanho se aproxima daquele de 20 semanas de gravidez (no nível do umbigo). No final da primeira semana após o parto, ele normalmente terá diminuído para o tamanho equivalente a 12 semanas de gestação e é palpável na sínfise púbica (Fig. 10-1). No caso de involução uterina anormal, deve-se descartar o diagnóstico de infecção e restos ovulares retidos.

Contrações miométriais, ou **cólicas após o parto**, auxiliam na involução. Essas contrações ocorrem durante os primeiros 2 a 3 dias do puerpério e produzem mais desconforto nas multiparas do que nas primíparas. Tais dores são acentuadas durante a amamentação como resultado da liberação de ocitocina da hipófise posterior. Durante as primeiras 12 horas após

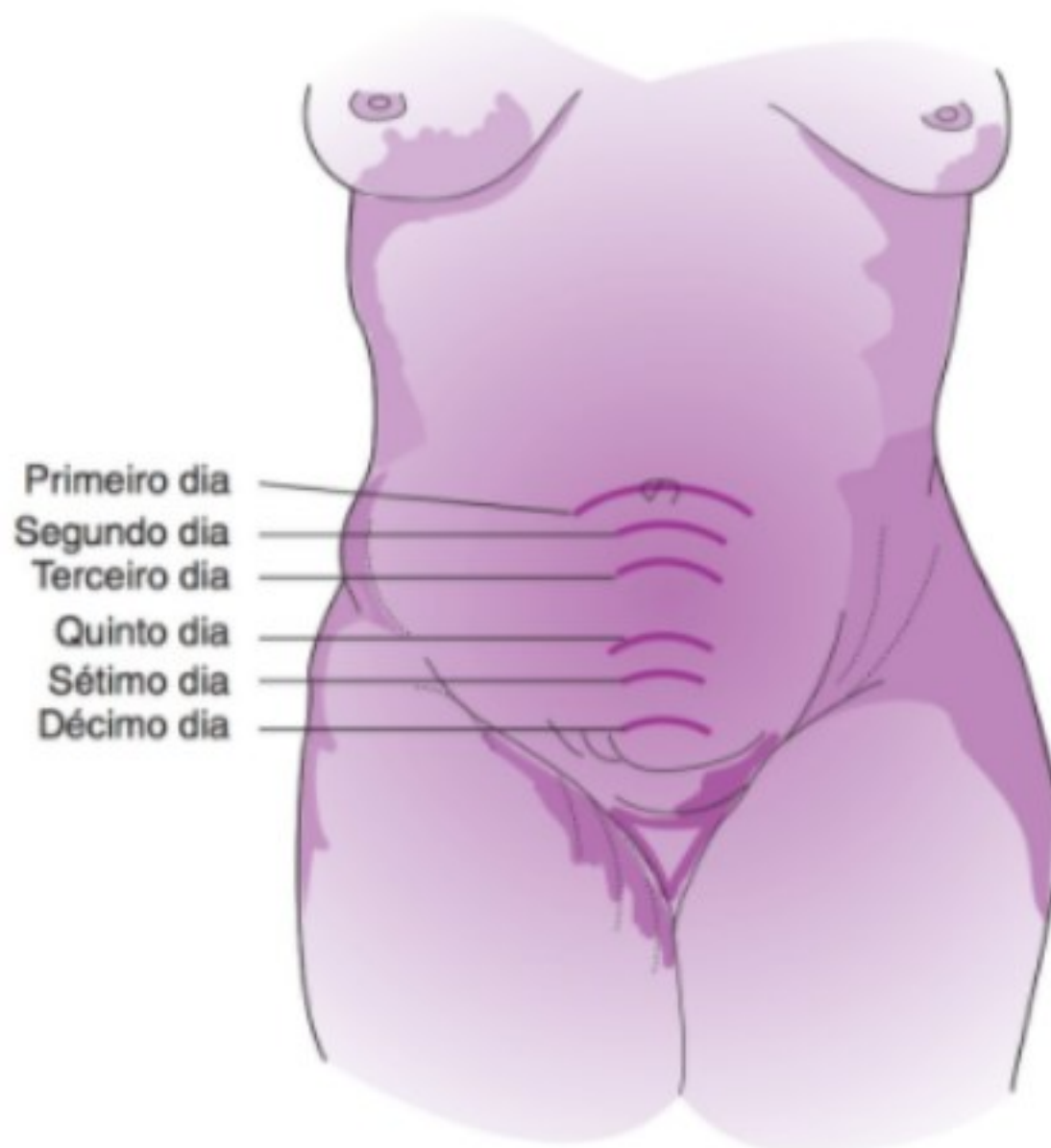
o parto, as contrações uterinas são regulares, fortes e coordenadas (Fig. 10-2). A intensidade, a frequência e a regularidade das contrações diminuem após o primeiro dia depois do parto à medida que as mudanças de involução prosseguem. A involução uterina é quase completa por volta de seis semanas, tempo no qual o órgão pesa menos de 100 g. O aumento na quantidade de tecido conectivo, elastina no miométrio e vasos sanguíneos e o aumento nos números de células são permanentes em algum grau, assim o útero fica levemente maior após a gravidez.

► Mudanças do local de implantação placentária

Após o parto da placenta, há uma contração imediata do local placentário para um tamanho menor do que metade do diâmetro da placenta original. Essa contração, bem como as suaves contrações musculares arteriais, leva à homeostase. A involução ocorre por meio da extensão e do crescimento do endométrio marginal e pela regeneração endometrial das glândulas e do estroma na decídua basal.

Por volta do dia 16, local placentário, endométrio e miométrico superficial com infiltrados de granulócitos e células mononucleares são observadas. A regeneração de glândulas endometriais e do estroma endometrial também se iniciou. A regeneração endometrial no local placentário não é completa até seis semanas de pós-parto. No distúrbio chamado de **subinvolução do local placentário**, a obliteração completa dos vasos no local placentário não consegue ocorrer. Pacientes com esta condição têm lóquios persistentes e são sujeitas a breves episódios hemorrágicos. Esta circunstância geralmente pode ser tratada com uterotônicos. No raro evento da execução de curetagem uterina, os vasos hialinizados obliterados podem ser observados no espécime histológico.

A secreção pós-parto normal começa como **lóquio vermelho**, contendo sangue, pedaços de tecido e decídua. A quantidade de secreção rapidamente diminui e muda para uma cor marrom avermelhada durante os próximos 3 a 4 dias. Ela é chamada de **lóquio seroso** quando se torna serosa e mucopurulenta, mais pálida e muitas vezes mal cheirosa. Durante a segunda ou terceira semana de pós-parto, o **lóquio-alvo** se torna mais espesso, mucoide e amarelo-esbranquiçado, coincidente



▲ **Figura 10-1** Mudanças de involução na altura uterina e no tamanho do útero durante os primeiros 10 dias de pós-parto.

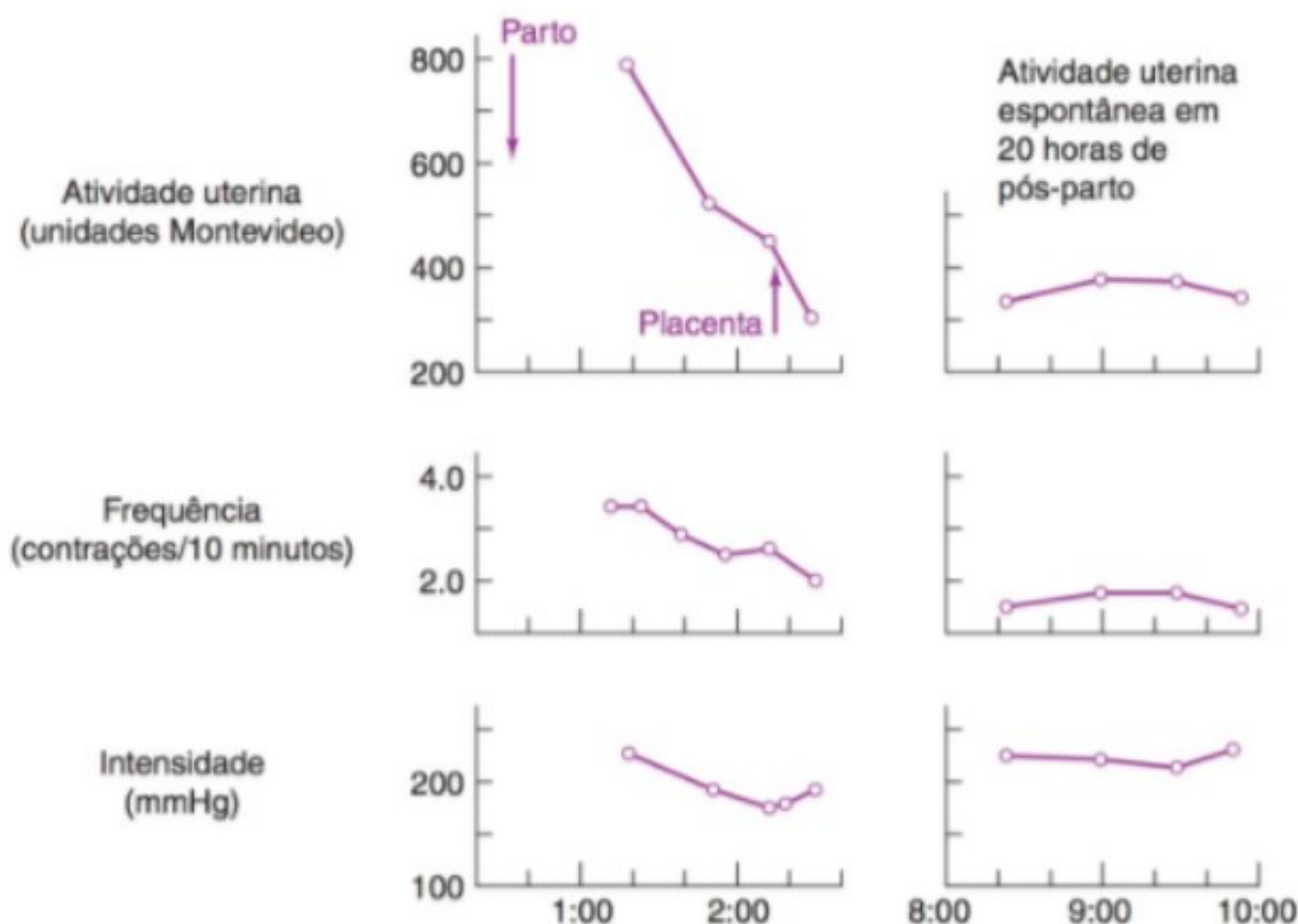
com uma predominância de leucócitos e células decíduais degeneradas. Normalmente durante a quinta ou sexta semana de pós-parto, as secreções de lóquios cessam, uma vez que a cicatrização está quase completa.

► Mudanças na cérvix, na vagina e nas paredes musculares dos órgãos pélvicos

A cérvix gradualmente se fecha durante o puerpério; no final da primeira semana, ela tem um pouco mais de 1 cm de dilatação. O orifício externo é convertido em uma fenda transversa, distinguindo assim a parturiente que deu à luz vaginalmente da mulher nulípara ou daquela que deu à luz por meio de cesariana. As lacerações cervicais cicatrizam na maioria dos casos não complicados, mas a continuidade da cérvix pode não ser restaurada, assim o local do rompimento pode permanecer como uma incisura cicatrizada.

Após o parto vaginal, a vagina distendida em excesso e com parede suave gradualmente retorna à sua condição antes do parto por volta da terceira semana. O espessamento da mucosa, produção de muco cervical e outras mudanças estrogênicas podem ser retardadas na mulher que está amamentando. O hímen rompido cicatriza na forma de nódulos fibrosos de mucosa, as **carúnculas mirtiformes**.

Duas semanas após o parto, as trompas de falópio refletem um estado hipostrogênico marcado por atrofia do epitélio. As trompas de falópio removidas entre os dias 5 e 15 no pós-parto demonstram mudanças inflamatórias agudas que não têm correlação com a febre puerperal subsequente ou salpingite. As mudanças normais na pelve após o parto vaginal a termo não complicado incluem ampliação da sínfise e articulações sacroilíacas. Gás pode ser observado pela ultrassonografia na cavidade endometrial alguns dias após um parto vaginal sem complicações. Esta observação ultrassonográfica é muito mais vezes vista após a cesariana e após a evacuação manual da placenta e não indica necessariamente a presença de endometrite. A ovulação



▲ **Figura 10-2** Atividade uterina durante o puerpério imediato (**esquerda**) e 20 horas de pós-parto (**direita**).

pode ocorrer já em 27 dias após o parto, com um tempo médio de 70 a 75 dias nas mulheres que não estão amamentando e de seis meses nas que estão amamentando. Nas mulheres que estão amamentando, a duração da anovulação por fim depende da frequência da amamentação, da duração de cada alimentação e da proporção das alimentações suplementares. A supressão da ovulação é devida a altos níveis de prolactina, que permanece elevada até aproximadamente três semanas após o parto nas mulheres que não estão amamentando e seis semanas nas que estão. Contudo, os níveis de estrogênio caem imediatamente após o parto em todas as mães e permanecem suprimidos nas mulheres que estão amamentando. A menstruação retorna já em sete semanas em 70% e em 12 semanas em todas as mães que não estão amamentando e em até 36 meses em 70% das mães que estão amamentando.

Os músculos voluntários do soalho pélvico e as sustentações pélvicas gradualmente readquirem seu tônus durante o puerpério. O rompimento ou alongamento excessivo da musculatura ou fásia no momento do parto predispõe ao prolapso genital e a hérnias genitais (cistocele, retoccele e enteroccele). A distensão excessiva da parede abdominal durante a gravidez pode resultar em ruptura das fibras elásticas da cutis, estrias persistentes e diástase dos músculos do reto. A involução da musculatura abdominal pode requerer 6 a 7 semanas, e o exercício vigoroso não é recomendado até depois deste tempo.

► Sistema urinário

No período imediato de pós-parto, a mucosa da bexiga é edematosa como resultado do trabalho de parto e do parto. Além disso, a capacidade da bexiga aumenta. A distensão excessiva e o esvaziamento incompleto com presença de urina residual são, portanto, problemas comuns. A diminuição da sensibilidade da bexiga induzida pela analgesia regional intraparto pode levar à retenção urinária pós-parto; contudo, isso é reversível e geralmente não nocivo à função urinária tardia. Quase 50% das pacientes têm uma proteinúria branda por 1 a 2 dias após o parto. O exame por ultrassonografia demonstra resolução da dilatação do sistema de coleta por volta de seis semanas de pós-parto na maioria das mulheres. A estase urinária, contudo, pode persistir em mais de 50% das mulheres em 12 semanas de pós-parto. A incidência de infecção do trato urinário é geralmente mais alta em mulheres com dilatação persistente. O aumento significativo dos rins pode persistir durante muitas semanas após o parto.

A gravidez é acompanhada por um aumento estimado de aproximadamente 50% na taxa de filtração glomerular. Estes valores retornam ao normal ou menor que o normal durante a oitava semana de puerpério. A depuração de creatinina endógena retorna ao normal também por volta de oito semanas. O fluxo plasmático renal, que aumenta em 25% durante a gravidez no primeiro trimestre, cai no terceiro trimestre e continua caindo para abaixo dos níveis normais por até 24 meses. Os níveis normais retornam lentamente durante 50 a 60 semanas. A glicosúria induzida pela gravidez desaparece. O nitrogênio ureico sanguíneo aumenta durante o puerpério; no final da primeira semana de pós-parto, os valores de 20 mg/dL são atingidos, comparados com 15 mg/dL no final do terceiro trimestre.

► Equilíbrio hídrico e eletrólitos

Ocorre uma diminuição média no peso materno de 4,5 a 5,9 kg no período intraparto e imediatamente no pós-parto devido à perda de líquido amniótico e sangue bem como a liberação do bebê e da placenta. Uma paciente normal pode perder um adicional de 4 kg durante o puerpério e durante os próximos seis meses como resultado da excreção de líquidos e eletrólitos acumulados durante a gravidez. Ao contrário da crença difundida, a amamentação tem efeitos mínimos na aceleração da perda de peso no pós-parto. A magnitude do ganho de peso durante a gravidez tem um impacto sobre a retenção de peso no pós-parto. Mulheres que ganham mais peso do que a variação recomendada durante a gravidez tendem a estar mais pesadas em três anos após o parto do que mulheres que ganharam peso dentro da variação recomendada durante a gravidez, e isso se aplica a pacientes obesas e não obesas.

Há uma perda de líquido média de pelo menos 2 L durante a primeira semana de pós-parto e uma perda adicional de aproximadamente 1,5 L durante as próximas cinco semanas. A perda de água na primeira semana de pós-parto representa uma perda de líquido extracelular. Deve-se esperar um equilíbrio negativo de ligeiramente mais do que 100 mEq de cloreto por quilograma do peso corporal perdido no início do puerpério. Esse equilíbrio negativo é provavelmente atribuível à liberação de líquido extracelular materno. As perdas no puerpério de sal e água são geralmente maiores nas mulheres com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia.

As mudanças que ocorrem nos eletrólitos séricos durante o puerpério indicam um aumento geral nos números de cátions e ânions comparados aos valores de anteparto. Embora o sódio permutável total diminua durante o puerpério, a diminuição relativa na água corporal excede a perda de sódio. A diminuição dos antagonistas de aldosterona devido às quedas nas concentrações de progesterona plasmática pode explicar parcialmente o rápido aumento no sódio sérico. A ruptura celular devido à involução tecidual pode contribuir para o aumento na concentração de potássio plasmático observado no pós-parto. O aumento médio em cátions, sobretudo em sódio, representa 4,7 mEq/L, com um aumento equivalente em ânions. Em virtude disso, a osmolalidade plasmática sobe em 7 mOsm/L no final da primeira semana de pós-parto. De acordo com a mudança de cloreto, há uma tendência para a concentração de cloreto sérico diminuir um pouco no pós-parto à medida que as concentrações de bicarbonato sérico aumentam.

► Mudanças químicas e metabólicas

Os ácidos graxos totais e os ácidos graxos não esterificados retornam aos níveis fora da gravidez por volta do segundo dia de puerpério. As concentrações de colesterol e triglicerídeos diminuem significativamente em 24 horas após o parto, e esta mudança reflete em todas as frações de lipoproteína. Os triglicerídeos plasmáticos continuam a cair e se aproximam dos valores de não gestante em 6 a 7 semanas de pós-parto. Em comparação, a diminuição nos níveis de colesterol plasmático é mais lenta; o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade permanece acima dos níveis de não gestante por pelo menos sete semanas após o parto.

A lactação não influencia os níveis de lipídeo, mas, em contraste à gravidez, a hiperlipidemia do pós-parto é sensível à manipulação alimentar.

Durante o puerpério inicial, as concentrações de glicemia (em jejum e pós-prandial) tendem a cair abaixo dos valores vistos durante a gravidez e o parto. Esta queda é mais acentuada no segundo e terceiro dias de pós-parto. Consequentemente, a necessidade de insulina de pacientes diabéticas são mais baixas. Medições confiáveis da sensibilidade da insulina e as concentrações de glicemia características da condição de não gravidez podem ser demonstradas apenas após a primeira semana de pós-parto. Assim, um teste de tolerância à glicose feito no início do puerpério pode ser interpretado erradamente se os padrões de não puerpério forem aplicados aos resultados.

A concentração de aminoácidos livres no plasma aumenta no pós-parto. Os valores normais de não gravidez são readquiridos rapidamente no segundo ou no terceiro dias de pós-parto e são presumivelmente o resultado do uso reduzido e da elevação no limiar renal.

► Mudanças cardiovasculares

A. Coagulação sanguínea

A produção de prostaciclina (prostaglandina I_2 [PGI_2]), uma inibidora da agregação plaquetária, e tromboxano A_2 , um indutor da agregação plaquetária e um vasoconstritor, é aumentada durante a gravidez e o puerpério. Possivelmente, o equilíbrio entre tromboxano A_2 e PGI_2 é deslocado para o lado da dominância do tromboxano A_2 durante o puerpério porque a reatividade plaquetária aumenta nesta ocasião. Mudanças rápidas e dramáticas na coagulação e em sistemas fibrinolíticos ocorrem após o parto

(Quadro 10-1). Uma diminuição na concentração de fibrinogênio começa durante o trabalho de parto e atinge seu ponto mais baixo durante o primeiro dia de pós-parto. Depois disso, os níveis crescentes de fibrinogênio plasmático atingem valores pré-trabalho de parto por volta do terceiro ou quinto dias de puerpério. Este pico secundário na atividade de fibrinogênio é mantido até a segunda semana de pós-parto, após a qual o nível de atividade lentamente retorna aos níveis não gestacionais normais durante os próximos 7 a 10 dias. Um padrão similar ocorre com respeito ao fator VIII e ao plasminogênio. Os níveis circulantes de antitrombina III diminuem no terceiro trimestre de gravidez. Pacientes com uma deficiência congênita de antitrombina III (um inibidor endógeno do fator X) têm doença tromboembólica venosa recorrente, e um nível baixo desse fator tem estado associado a um estado de hipercoagulação.

A atividade fibrinolítica do plasma materno é grandemente reduzida durante os últimos meses de gravidez, mas aumenta rapidamente após o parto. Nas primeiras horas de pós-parto, se desenvolve um aumento na atividade do tecido ativador do plasminogênio (t-PA), junto com um leve prolongamento do tempo de trombina, uma diminuição nos inibidores do ativador de plasminogênio e um aumento significativo nos produtos de degradação da fibrina. A proteína C é um importante inibidor da coagulação que requer um cofator não enzimático de proteína S (que existe como proteína livre e como um complexo) por sua atividade. O nível de proteína S, total e livre, aumenta no primeiro dia após o parto e gradualmente retorna aos níveis normais após a primeira semana de pós-parto.

O aumento na concentração de fatores coagulantes normalmente observado durante a gravidez pode ser visto como uma importante reserva para compensar o rápido consumo desses fatores durante o parto e na promoção da hemostasia após a parturição.

Quadro 10-1 Mudanças na coagulação sanguínea e fibrinólise durante o puerpério

	Tempo de pós-parto				
	1 hora	1 dia	3-5 dias	1ª Semana	2ª Semana
Contagem de plaqueta	↓	↑	↑↑	↑↑	↑
Adesão da plaqueta	↑	↑↑	↑↑↑	↑	0
Fibrinogênio	↓	↓	↑	0	↓
Fator V		↑	↑↑	↑	0
Fator VIII	↓	↓	↑	↑	↓
Fatores II, VII, X		↓	↓	↓↓	↓↓
Plasminogênio	↓	↓↓	0	↓	↓
Ativador do plasminogênio	↑↑↑	↑↑	0		
Atividade fibrinolítica	↑	↑↑	↑↑	↑	
Produtos de degradação de fibrina	↑	↑↑	↑↑		

As setas indicam a direção e a magnitude relativa da mudança comparada aos valores de final do terceiro trimestre ou de anteparto. Zero indica um retorno ao anteparto, mas não necessariamente a valores de não gravidez (Dados de Manning FA, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:900; Bonnar J, et al. *Br Med J* 1970;2:200; Ygg J. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104:2; e Shaper AG, et al. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1968;75:433).

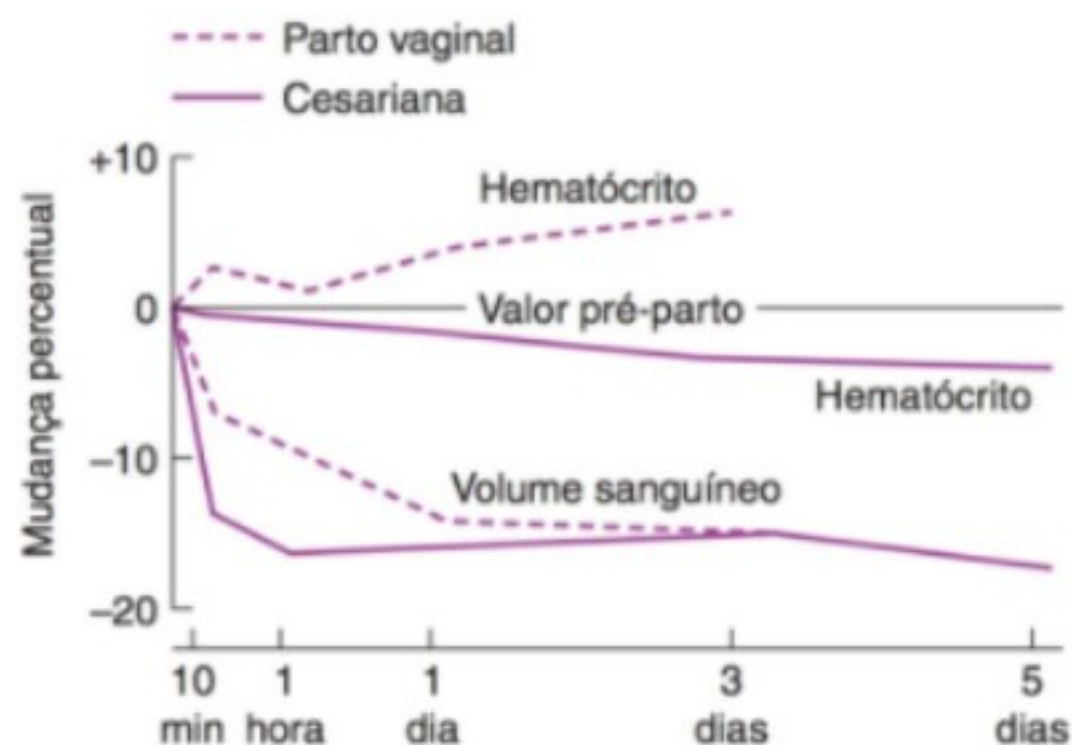
Todavia, a ativação extensa de fatores coagulantes, junto com a imobilidade, sepse ou trauma durante o parto, pode estabelecer ambiente necessário para complicações tromboembólicas tardias (ver Cap. 27). O aumento secundário no fibrinogênio, fator VIII, ou plaquetas (que permanecem bem acima dos valores não gestacionais na primeira semana de pós-parto) também predis põe à trombose durante o puerpério. O retorno abrupto da atividade fibrinolítica normal após o parto pode ser um mecanismo de proteção para combater este perigo. Uma pequena porcentagem de mulheres no puerpério que mostram uma capacidade diminuída para ativar o sistema fibrinolítico parecem estar em alto risco para desenvolver complicações tromboembólicas de pós-parto.

B. Mudanças no volume sanguíneo

O volume sanguíneo total normalmente diminui do valor de anteparto de 5 a 6 L para o valor não gestacional de 4 L por volta da terceira semana após o parto. Um terço desta redução ocorre durante o parto e logo após ele, e uma quantidade similar é perdida por volta do final da primeira semana pós-parto. A variação adicional ocorre com a lactação. A expansão do volume com aumento na retenção d'água no espaço extracelular durante a gravidez pode ser visto como mecanismo de proteção que permite à maioria das mulheres tolerar uma considerável perda sanguínea durante a parturição. O parto vaginal normal de um feto simples abrange uma perda sanguínea média de aproximadamente 400 mL, enquanto a cesariana leva a uma perda sanguínea de aproximadamente 1 L. Se a histerectomia total for executada além da cesariana, a perda sanguínea média aumenta para cerca de 1.500 mL. O parto de gêmeos e trigêmeos abrange perdas sanguíneas similares àsquelas do parto operatório, mas um aumento compensatório no volume plasmático materno e na massa de hemácias pode ser exacerbado em mães que carregam gestações múltiplas.

Ocorrem reajustes rápidos e acentuados no sistema vascular materno após o parto, de modo que a resposta à perda sanguínea durante o puerpério inicial é diferente daquela que ocorre na mulher não grávida. O parto leva à obliteração da circulação uroplacentária de baixa resistência e resulta em uma redução de 10 a 15% no tamanho do leito vascular materno. A perda de função endócrina placentária também retira um estímulo à vasodilatação.

Um volume sanguíneo decrescente com um aumento em hematócrito geralmente é observado 3 a 7 dias após o parto vaginal (Fig. 10-3). Em contraste, vários estudos de pacientes após a cesariana indicam um declínio mais rápido em volume sanguíneo e hematócrito e uma tendência para o hematócrito se estabilizar ou até mesmo declinar no início do puerpério. A hemoconcentração ocorre se a perda de hemácias for menor do que a redução na capacidade vascular. A hemodiluição ocorre em pacientes que perdem 20% ou mais de seu volume sanguíneo circulante no parto. Em pacientes com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, a resolução da vasoconstrição periférica e a mobilização de líquido extracelular em excesso podem levar à expansão significativa do volume vascular no terceiro dia de pós-parto. Os níveis de peptídeo atrial natriurético plasmático quase dobram durante os primeiros dias de pós-parto em resposta ao alongamento atrial causado pela



▲ **Figura 10-3** Mudanças no pós-parto no volume sanguíneo e de hematócrito em pacientes que deram à luz por parto vaginal e por cesariana. Os valores são expressos como a mudança da porcentagem do volume sanguíneo e de hematócrito pré-parto. (Dados de Ueland K, et al. Maternal cardiovascular dynamics. 1. Cesarean section under subarachnoid block anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:42; PMID 5634434; e Ueland K, Hansen J. Maternal cardiovascular dynamics. 3. Labor and delivery under local and causal analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 1969;103:8; PMID: 5761783.)

expansão do volume sanguíneo e podem ter relevância para a natriurese e a diurese. Ocasionalmente, uma paciente apresenta perda sanguínea mínima no parto. Nessa paciente, a hemoconcentração acentuada pode ocorrer no puerpério, em especial se tiver havido uma policitemia preexistente ou um aumento considerável na massa de hemácias durante a gravidez.

C. Hematopoiese

A massa de hemácias aumenta cerca de 25% durante a gravidez, enquanto a perda média de hemácias no parto é de aproximadamente 14%. Assim, o nível médio da massa de hemácias no pós-parto deve estar cerca de 15% acima dos valores não gestacionais. A perda súbita de sangue no parto, contudo, leva a uma rápida e breve reticulocitose (com um pico no quarto dia após o parto) e a níveis de eritropoietina moderadamente elevados durante a primeira semana pós-parto.

A medula óssea na gravidez e no início do puerpério é hiperativa e capaz de liberar um grande número de células jovens para o sanguíneo periférico. A prolactina pode desempenhar um papel menor na estimulação da medula óssea.

Uma notável leucocitose ocorre durante o trabalho de parto e se estende até o início do puerpério. No puerpério imediato, a contagem de leucócitos pode ser tão alta quanto 25.000/mL, com uma porcentagem aumentada de granulócitos. O estímulo para esta leucocitose não é conhecido, mas ele provavelmente representa uma liberação de células sequestradas em resposta ao estresse do trabalho de parto.

O nível de ferro sérico diminui e o *turnover* de ferro plasmático aumenta entre o terceiro e quinto dias de puerpério. Os valores

normais são readquiridos na segunda semana de pós-parto. A duração mais curta de mudanças ferrocinéticas nas mulheres no puerpério comparada com a duração das mudanças nas mulheres não grávidas que tiveram flebotomia é devida ao aumento da atividade de medula eritroide e às mudanças circulatórias descritas anteriormente.

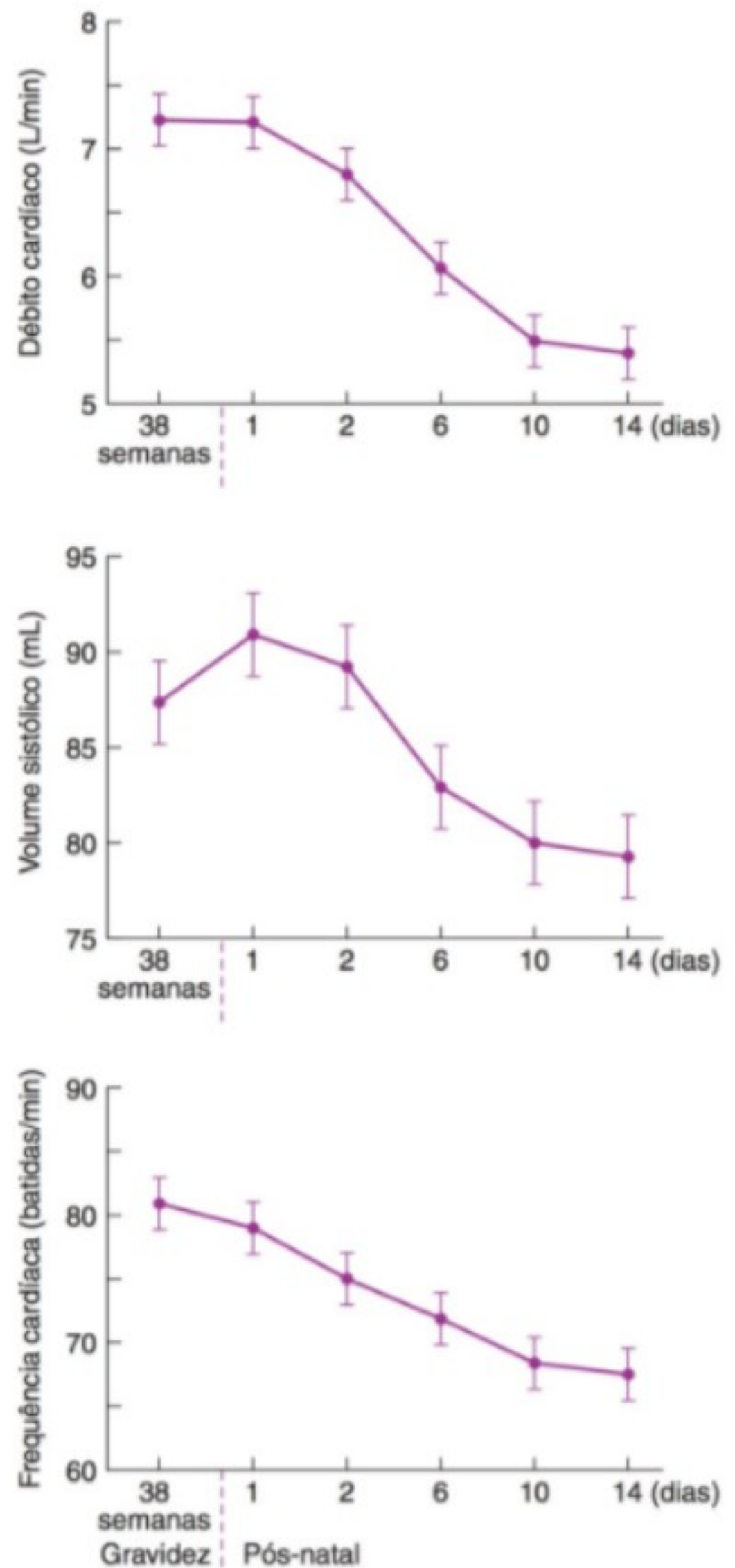
A maioria das mulheres que apresentou uma perda sanguínea média no parto e que recebeu suplementação de ferro durante a gravidez mostra uma eritrocitose relativa durante a segunda semana pós-parto. Como não há evidência de aumento na destruição de hemácias durante o puerpério, quaisquer hemácias ganhas durante a gravidez desaparecerão gradualmente de acordo com a continuação da vida normal. Um excesso moderado de hemácias após o parto, portanto, pode levar a um aumento nos estoques de ferro. A suplementação de ferro não é necessária para a mulher no pós-parto normal se a concentração de hematócrito ou hemoglobina 5 a 7 dias após o parto for igual ou maior que o valor pré-parto normal. No puerpério tardio, há uma diminuição gradual na massa de hemácias para os níveis não gestacionais à medida que a taxa de eritropoiese retorna ao normal.

D. Mudanças hemodinâmicas

Os ajustes hemodinâmicos no puerpério dependem em grande parte da condução do trabalho de parto e do parto (p.ex., posição materna, método de parto, modo de anestesia ou analgesia e perda sanguínea). O débito cardíaco aumenta progressivamente durante o trabalho de parto em pacientes que receberam apenas anestesia local. O aumento no débito cardíaco atinge o pico imediatamente após o parto, momento no qual ele está aproximadamente 80% acima do valor de pré-parto. Durante uma contração uterina há um aumento na pressão venosa central, pressão arterial e volume sistólico — e, na ausência de dor e ansiedade, uma diminuição reflexa na frequência de pulsação. Estas mudanças são ampliadas na posição supina. Ocorrem apenas mudanças mínimas na posição de decúbito lateral direito devido ao retorno venoso não prejudicado e a ausência de compressão aortoiliaca pelo útero em contração (efeito de Poseiro). A anestesia epidural pode interferir na mudança hemodinâmica pela atenuação do aumento progressivo no débito cardíaco durante o trabalho de parto e a redução do aumento absoluto observada imediatamente após o parto, provavelmente pela limitação da dor, da ansiedade e do consumo de oxigênio.

Embora ocorram reajustes hemodinâmicos maiores durante o período imediatamente após o parto, há um retorno às condições não gestacionais no início do puerpério. A tendência das mulheres normais aumentarem levemente sua pressão arterial nos primeiros cinco dias de pós-parto reflete um aumento na resistência vascular uterina e um excesso temporário no volume plasmático. Uma pequena porcentagem terá pressões arteriais diastólicas de 100 mmHg. O débito cardíaco (medido por ecocardiografia de modo Doppler e transversal) cai 28% em duas semanas de pós-parto dos valores de pico observados em 38 semanas de gestação. Esta mudança está associada a uma redução de 20% no volume sistólico e a uma diminuição menor nos índices de contratilidade cardíaca. A resolução pós-parto da

hipertrofia ventricular induzida pela gravidez leva mais tempo do que as mudanças de pós-parto funcionais (Fig. 10-4). Na verdade, dados limitados sustentam um lento retorno da hemodinâmica cardíaca a níveis pré-gestacionais durante o período de um ano. Não existem diferenças hemodinâmicas entre mães que estão amamentando e mães que não estão.



▲ **Figura 10-4** Mudanças do débito cardíaco, volume sistólico e frequência cardíaca durante o puerpério após o parto normal. (Reproduzida, com permissão, de Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992;68:540.)

► Mudanças respiratórias

As funções pulmonares que mudam com mais rapidez são aquelas influenciadas por alterações nos conteúdos abdominais e na capacidade da caixa torácica. Os volumes pulmonares mudam no puerpério e gradualmente retornam ao estado não gestacional. A capacidade pulmonar total aumenta após o parto em virtude da diminuição da pressão intra-abdominal no diafragma. Um aumento na ventilação em repouso e no consumo de oxigênio e uma resposta menos eficiente ao exercício podem persistir durante as primeiras semanas pós-parto. Comparações da capacidade aeróbia antes da gravidez e novamente no pós-parto indicam que a falta de atividade e o ganho de peso contribuem para um efeito de destreinamento em 4 a 8 semanas de pós-parto.

Mudanças na condição de ácido-base geralmente se associam a mudanças na função respiratória. A condição de gravidez é caracterizada pela alcalose respiratória e pela acidose metabólica compensatória, enquanto o trabalho de parto representa um período de transição. Uma hipocapnia significativa (menos de 30 mmHg), um aumento no lactato sanguíneo e uma queda no pH são primeiro observados no final do primeiro estágio de trabalho de parto e se estendem até o puerpério. Em alguns dias, ocorre um aumento em direção aos valores não gestacionais normais de PCO_2 (35 a 40 mmHg). A progesterona influencia a taxa de ventilação através de um efeito central, e níveis rapidamente decrescentes deste hormônio são em grande parte responsáveis pelo aumento de PCO_2 visto na primeira semana de pós-parto. Um aumento no excesso de base e de bicarbonato plasmático acompanha a hipercapnia pós-parto relativa. Ocorre um aumento gradual no pH, e excesso de base ocorre até que os níveis normais sejam atingidos a aproximadamente três semanas de pós-parto.

O PO_2 arterial em repouso e a saturação de oxigênio durante a gravidez são mais altos do que aqueles das mulheres não grávidas. Durante o trabalho de parto, a saturação de oxigênio pode ser diminuída, especialmente na posição supina, provavelmente como resultado de uma diminuição no débito cardíaco e um aumento relativo no *shunt* intrapulmonar. Contudo, observa-se um aumento para 95% na saturação de oxigênio arterial durante o primeiro dia de pós-parto. Um aparente débito de oxigênio ocorre durante o trabalho de parto, estende-se para o puerpério imediato e parece depender da duração e da gravidade do segundo estágio de trabalho de parto. Muitos investigadores têm comentado sobre a elevação continuada da taxa metabólica basal por um período de 7 a 14 dias após o parto. O aumento no consumo de oxigênio em repouso no início do puerpério tem sido atribuído à anemia branda, à lactação e a fatores psicológicos.

► Relações hipotalâmicas-ovarianas

Os níveis plasmáticos dos hormônios placentários caem rapidamente após o parto. O lactogênio placentário humano tem uma meia-vida de 20 minutos e atinge níveis indetectáveis no plasma materno durante o primeiro dia após o parto. A gonadotrofina coriônica humana (hCG) tem uma meia-vida de aproximadamente 9 horas. A concentração de hCG no plasma materno cai para menos de 1.000 mU/mL em 48 a 96 horas de pós-parto e cai para menos de 100 mU/mL por volta do sétimo dia. O radioimunoensaio altamente específico e sensível para a

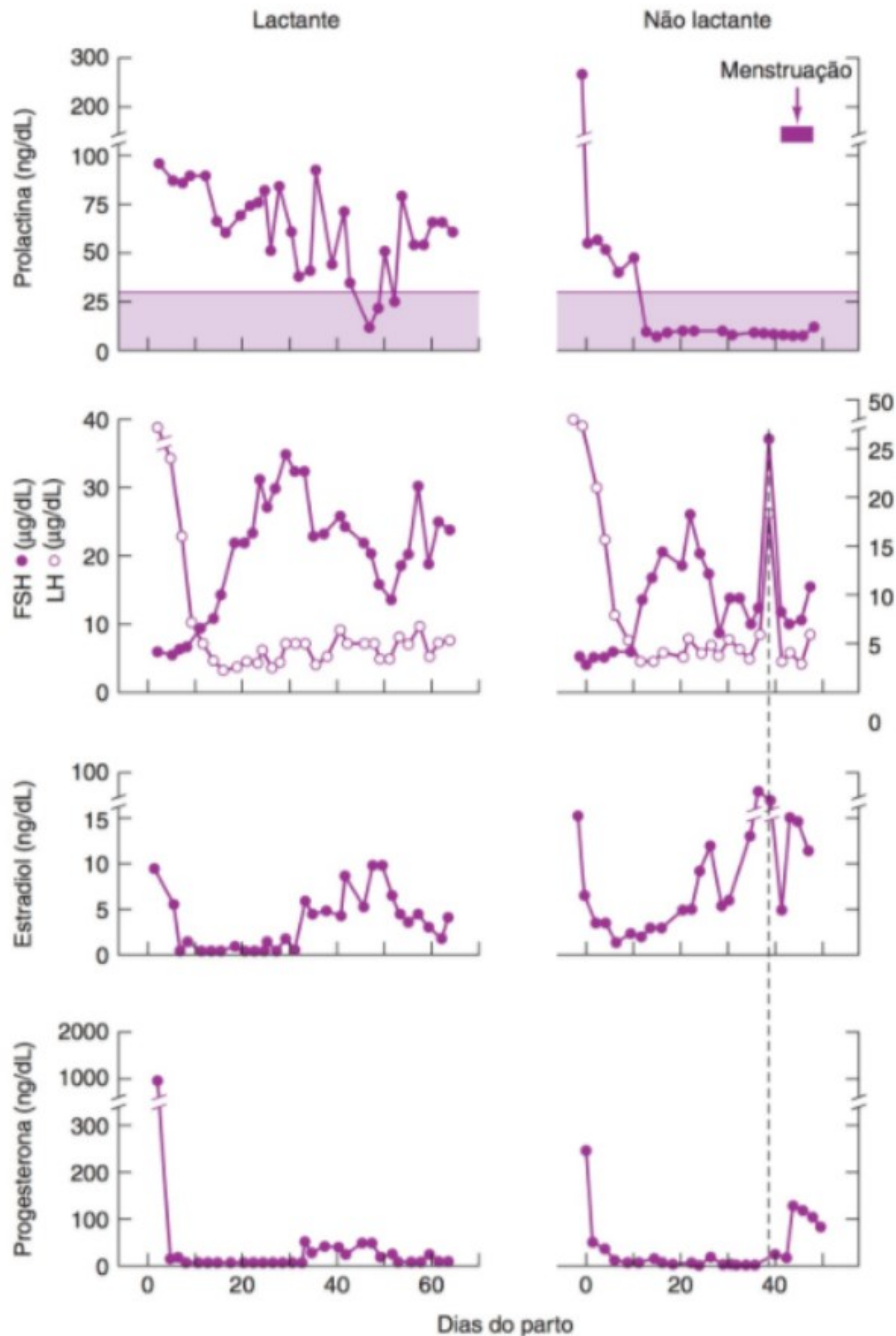
subunidade de hCG indica desaparecimento parcial de hCG do plasma materno entre os dias 11 a 16 após o parto normal. O padrão regressivo da atividade de hCG é mais lento após o aborto no primeiro trimestre do que no parto a termo e ainda mais prolongado em pacientes que se submeteram à raspagem por sucção para gravidez molar.

Em 3 horas após a remoção da placenta, a concentração plasmática do 17β -estradiol cai para 10% do valor anteparto. Os níveis mais baixos são atingidos no sétimo dia de pós-parto. Os estrogênios plasmáticos não atingem níveis de fase folicular (mais de 50 pg/mL) até 19 a 21 dias pós-parto nas mulheres que não estão amamentando. O retorno dos níveis plasmáticos normais de estrogênios é retardado nas mulheres que estão amamentando. Mulheres que amamentam e reiniciam com menstruação espontânea atingem níveis de estradiol de fase folicular (acima de 50 pg/mL) durante os primeiros 60 a 80 dias de pós-parto. Mulheres amenorreicas que estão amamentando são acentuadamente hipoestrogênicas (estradiol plasmático inferior a 10 pg/mL) durante os primeiros 180 dias de pós-parto. O início do aumento das mamas nos dias 3 a 4 do puerpério coincide com uma queda significativa nos níveis de estrogênio e sustenta a visão de que altos níveis de estrogênio inibem a lactação.

A taxa de depuração metabólica de progesterona é alta, e, assim como o estradiol, a meia-vida é calculada em minutos. Por volta do terceiro dia do puerpério, as concentrações de progesterona plasmática estão abaixo dos níveis da fase lútea (menos de 1 ng/mL).

Os níveis de prolactina no sangue materno aumentam durante toda a gravidez para atingir concentrações de 200 ng/mL ou mais. Após o parto, a prolactina decai de modo errático durante um período de duas semanas para valores não gestacionais nas mulheres que não estão amamentando (Fig. 10-5). Nas mulheres que amamentam, as concentrações basais de prolactina permanecem acima da variação de não gravidez e aumentam acentuadamente em resposta ao aleitamento. À medida que a lactação avança, a quantidade de prolactina liberada com cada episódio de aleitamento decai. Se a amamentação ocorrer apenas 1 a 3 vezes/dia, os níveis de prolactina sérica retornam aos valores basais normais em seis meses pós-parto; se o aleitamento ocorrer mais do que seis vezes/dia, as altas concentrações basais de prolactina persistirão por mais de um ano. O ritmo diurno das concentrações de prolactina periféricas (um nadir diurno seguido por um pico noturno) é abolido durante o final da gravidez, mas é restabelecido em uma semana de pós-parto nas mulheres não lactantes.

As concentrações de hormônio folículo estimulante sérico (FSH) e hormônio luteinizante (LH) são muito baixas em todas as mulheres durante os primeiros 10 a 12 dias de pós-parto, sejam elas lactantes ou não. Os níveis aumentam nos dias subsequentes e atingem concentrações de fase folicular durante a terceira semana pós-parto (Fig. 10-5). Neste momento, ocorre a amplificação de pulso LH acentuada durante o sono, mas desaparece à medida que os ciclos de ovulação normais são estabelecidos. Sobre isso, a transição de amenorreia pós-parto para ovulação cíclica é evocativa da puberdade, quando a secreção de gonadotrofina aumenta durante o sono. Há uma liberação preferencial de FSH sobre o LH no pós-parto durante



▲ **Figura 10-5** Concentrações séricas de prolactina, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estradiol e progesterona em uma mulher que está amamentando e em uma que não está durante o puerpério. As barras finas e paralelas para os dados de prolactina representam a variação de não gravidez normal. Para converter o FSH e o LH para unidades miliointernacionais por mililitro, divida os valores de FSH por 2 e multiplique os valores de LH por 4,5 (Reproduzida, com permissão, de Reyes FI, Winter JS, Faiman C. Pituitary-ovarian interrelationships during the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:589).

a recuperação espontânea ou após a estimulação pelo hormônio liberador de gonadotrofina exógena (GnRH). No início do puerpério, a hipófise é relativamente refratária ao GnRH, mas em 4 a 8 semanas de pós-parto a resposta do GnRH é exagerada. Os níveis baixos de FSH e LH no pós-parto estão mais provavelmente

relacionados à secreção insuficiente de GnRH endógeno durante a gravidez e o início do puerpério, resultando em diminuição dos estoques de gonadotrofina hipófise. O ambiente de estrogênio e progesterona elevado do final da gravidez está associado ao aumento da atividade opioide endógena, que pode ser

responsável pela supressão da atividade de GnRH no puerpério. O resumo da secreção de FSH e LH pode ser acelerado pela administração do agonista de GnRH de longa duração durante os primeiros 10 dias de pós-parto.

Como a atividade ovariana normalmente retorna no desmame, o estímulo do próprio aleitamento ou o nível elevado de prolactina é responsável pela supressão da secreção da gonadotrofina pulsátil. A hiperprolactinemia pode não ser totalmente responsável pela inibição da secreção da gonadotrofina durante a lactação, à medida que o tratamento por bromocriptina abole a hiperprolactinemia do aleitamento, mas não a inibição da secreção de gonadotrofina. Os estímulos sensoriais associados ao aleitamento (se suficientemente intenso), bem como a ocitocina e os opioides endógenos que são liberados durante o aleitamento, podem afetar o controle hipotalâmico da secreção de gonadotrofina, possivelmente pela inibição da secreção pulsátil de GnRH. Parece que, por volta de oito semanas após o parto, embora a atividade ovariana ainda permaneça suprimida nas mulheres que estão amamentando, a secreção pulsátil de LH reiniciou a uma frequência baixa e variável na maioria das mulheres. Contudo, a presença ou ausência de pulsos de GnRH ou LH em oito semanas não prediz o momento da retomada da atividade ovariana.

O momento da aparição da primeira ovulação é variável e é retardado pela amamentação. Cerca de 10 a 15% das mães não lactantes ovulam no momento do exame de pós-parto em seis semanas e aproximadamente 30% ovulam em 90 dias pós-parto. Uma fase lútea anormalmente curta é observada em 35% dos primeiros ciclos ovulatórios. O tempo mais precoce de ovulação descrito, determinado pela biópsia endometrial, foi de 33 dias pós-parto. Pacientes que sofreram um aborto de primeiro trimestre ou uma gravidez ectópica geralmente ovulam mais cedo após o término da gravidez (tão cedo quanto 14 dias) do que as mulheres que dão à luz a termo. Além disso, a maioria destas mulheres ovula antes do primeiro episódio de sangramento pós-aborto — em contraste com mulheres que tiveram uma gravidez a termo.

As biópsias endometriais nas mulheres lactantes não mostram um padrão secretório antes da sétima semana de pós-parto. Visto que a amamentação está ocorrendo e que a menstruação não retornou, a ovulação antes da décima semana de pós-parto é rara. Em mulheres bem alimentadas que amamentaram por um período estendido de tempo, menos de 20% tinham ovulado por volta de seis meses pós-parto. Muito da variabilidade da retomada da menstruação e ovulação observada nas mulheres lactantes pode ser devida a diferenças individuais na força do estímulo de aleitamento e ao desmame parcial (suplementação com fórmula). Isso enfatiza o fato de que o aleitamento não é uma forma confiável de controle pré-natal. Como o período de infertilidade lactativa é relativamente curto nas sociedades ocidentais, alguma forma de contracepção deve ser usada se o desejado é prevenir a gravidez. Entre as mulheres que têm relações sexuais sem proteção apenas durante a amenorreia lactativa, mas adotam outras medidas de contracepção quando a menstruação recomeça, apenas 2% engravidarão durante os primeiros seis meses de amenorreia. Nos países subdesenvolvidos, a amenorreia lactativa e a infertilidade podem persistir

por 1 a 2 anos por conta do aleitamento frequente e da pobre nutrição materna. Quando a ingestão alimentar materna melhora, a menstruação retorna com pelo menos seis meses de antecedência.

► Outras mudanças endócrinas

O aumento progressivo da glândula hipófise ocorre durante a gravidez, com um aumento no peso de 30 a 100% atingido a termo. A imagem por ressonância magnética mostra um ganho linear na altura da glândula pituitária de aproximadamente 0,08 mm/semana durante a gravidez. Ocorre um aumento adicional em tamanho durante a primeira semana pós-parto. Depois da primeira semana de pós-parto, contudo, a glândula hipofisária retorna rapidamente ao seu tamanho normal nas mulheres lactantes e não lactantes.

A hipertrofia fisiológica da glândula hipófise está associada a um aumento no número de células lactotróficas na hipófise à custa de células somatotróficas. Assim, a secreção do hormônio de crescimento diminui durante a segunda metade da gravidez e no início do puerpério. Como os níveis do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-1 circulante aumentam durante toda a gravidez, um hormônio de crescimento placentário foi postulado e recentemente identificado. Os níveis maternos de IGF-1 se correlacionam altamente com esta variante distinta do hormônio de crescimento placentário, mas não com o lactogênio placentário durante a gravidez e no puerpério imediato.

O final da gravidez e o início do puerpério também são caracterizados pela hiporresponsividade somatotrófica da hipófise ao hormônio de liberação do hormônio de crescimento e à estimulação da insulina. Seja qual for o mecanismo inibitório (possivelmente aumento da secreção de somatostatina), ele persiste durante o período inicial do puerpério.

O rápido desaparecimento do lactogênio placentário e os baixos níveis de hormônio do crescimento após o parto levam a uma deficiência relativa de fatores anti-insulina no início do puerpério. Não é surpresa, portanto, que baixos níveis de glicose plasmática em jejum sejam observados neste momento e que a necessidade de insulina de pacientes diabéticas caia após o parto. Os testes de tolerância à glicose executados em mulheres com diabetes gestacional demonstram que apenas 30% têm resultados de teste anormais 3 a 5 dias após o parto e 20% têm tolerância à glicose anormal em seis semanas de pós-parto. Como o puerpério inicial representa um período de transição no metabolismo do carboidrato, os resultados dos testes de tolerância à glicose podem ser de difícil interpretação.

A avaliação da função da tireoide também é difícil no período imediatamente subsequente ao parto por causa das rápidas flutuações em muitos índices. De modo característico, o nível de tiroxina plasmática e outros índices da função tireoidiana são mais altos no parto e nas primeiras 12 horas após. Uma diminuição para níveis anteparto é observada no terceiro ou quarto dias após o parto. A redução de estrogênios disponíveis após o parto levou a uma subsequente diminuição na globulina ligadora de tiroxina circulante e a uma diminuição gradual nos hormônios da tireoide ligados no soro. As concentrações séricas da tireotrofina (TSH) não são significativamente diferentes no pós-parto

em comparação a gravidez ou a níveis não gestacionais. A administração do hormônio estimulador da tireoide no puerpério resulta em aumento normal de TSH e prolactina, e a resposta é similar nas pacientes que amamentam e nas que não amamentam. Como a gravidez está associada a alguns efeitos imunossupressivos, o hipertireoidismo ou o hipotireoidismo podem recorrer no pós-parto na doença tireoidiana autoimune. A falha na lactação e a incapacidade prolongada podem ser resultado de hipotireoidismo pós-parto. Na síndrome de Sheehan do infarto da hipófise, caquexia pós-parto e mixedema são observados secundários à insuficiência da hipófise anterior.

As concentrações maternas de cortisol plasmático total e não ligado (livre), de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), de hormônio liberador da corticotrofina imunorreativo (CRH) e de β -endorfina sobem progressivamente durante a gravidez e aumentam mais durante o trabalho de parto. Os níveis de 17-hidroxycorticosteroide plasmático aumentam de uma concentração de 4 a 14 $\mu\text{g/dL}$ em 40 semanas de gestação. Um aumento de duas ou três vezes é observado durante o trabalho de parto. O ACTH, CRH e β -endorfina diminuem rapidamente após o parto e retornam aos níveis não gestacionais em 24 horas. Os valores de cortisol pré-trabalho de parto são readquiridos no primeiro dia pós-parto, mas um retorno aos níveis de 17-hidroxycorticosteroides e cortisol normais, não gestacionais, não é obtido antes do final da primeira semana de pós-parto.

Grande parte do aumento no cortisol total (mas não na fração livre) pode ser explicado pelo aumento paralelo na globulina ligadora de esteroide (CBG) durante a gravidez. O deslocamento de cortisol da CBG por altas concentrações de progesterona não pode ser responsável pelo aumento dos níveis de cortisol livre porque os níveis de progesterona na saliva (uma medida do hormônio livre) não flutuam, enquanto um ritmo diurno normal de cortisol na saliva é mantido durante a gravidez e no pós-parto. Uma fonte extra-hipófise de ACTH, uma diminuição na sensibilidade hipotalâmica-hipófise à inibição por *feedback* de glicocorticoide modulada por progesterona e uma fonte extra-hipotalâmica (p.ex., placentária) de CRH foram sugeridos como explicações para os elevados níveis de ACTH plasmático e a incapacidade da dexametasona de suprimir por completo o ACTH em mulheres grávidas.

No terceiro trimestre, a placenta produz grandes quantidades de CRH, que é liberado na circulação materna e pode contribuir para hipercortisolemia da gravidez. A evidência presente sugere que ela estimula a hipófise materna a produzir ACTH enquanto dessensibiliza a hipófise à estimulação aguda adicional com CRH. O controle hipotalâmico materno da produção de ACTH é mantido (talvez mediado pela secreção de vasopressina); isso permite uma resposta normal ao estresse e persistência do ritmo diurno.

Em geral, é provável que sob a influência dos estrogênios e da progesterona crescentes haja uma modificação da sensibilidade hipotalâmico-hipófise ao *feedback* de cortisol durante a gravidez, que persiste por vários dias pós-parto. Vários estudos têm sugerido uma relação entre alterações periparto nos níveis maternos de cortisol e β -endorfina e o desenvolvimento de distúrbios de humor pós-natal.

A excreção de 17-cetoesteroides urinários é elevada no final da gravidez como um resultado do aumento nos precursores androgênicos provenientes da unidade fetoplacentária e do ovário. Um aumento adicional de 50% na excreção ocorre durante o trabalho de parto. A excreção de 17-cetoesteroides retorna aos níveis antes do parto no primeiro dia após o parto e a níveis não gestacionais no final da primeira semana. Os níveis médios de testosterona durante o terceiro trimestre de gravidez variam de 3 a 7 vezes os valores médios para mulheres não grávidas. Os níveis elevados de testosterona diminuem após a parturição paralelos com a queda gradual na globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG). A androstenediona, que é pobremente unida ao SHBG, cai rapidamente para valores anteriores à gravidez por volta do terceiro dia pós-parto. Inversamente, a concentração plasmática pós-parto de sulfato de desidroepiandrosterona permanece mais baixa do que aquela da mulher não grávida, porque sua taxa de depuração metabólica continua a ser elevada no início do puerpério. Níveis persistentemente elevados de 17-cetosteroides ou androgênios durante o puerpério são uma indicação para investigação de anormalidades ovarianas. Os níveis de renina plasmática e angiotensina II caem durante as primeiras 2 horas pós-parto para níveis não gestacionais. Isso sugere que uma fonte extrarrenal de renina foi perdida com a expulsão do feto e da placenta.

Há pouca informação direta sobre as mudanças no puerpério em muitos outros hormônios, incluindo aldosterona, hormônio da paratireoide e calcitonina. Mais pesquisas devem ser feitas sobre estas importantes relações endócrinas no puerpério.

De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Caruso A. Rubella infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006;21:390. PMID: 16580940.

Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:125. PMID: 12709915.

Mulic-Lutvica A, Axelsson O. Postpartum ultrasound in women with postpartum endometritis, after cesarean section and after manual evacuation of the placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:210. PMID: 17364285.

Reader D, Franz MJ. Lactation, diabetes and nutrition recommendations. *Curr Diab Rep* 2004;4:370. PMID: 15461903.

Vesco KK, Dietz PM, Rizzo J, et al. Excessive gestational weight gain and postpartum weight retention among obese women. *Obstet Gynecol* 2009;114:1069. PMID: 20168109.

CONDUÇÃO E MANEJO DO PUERPÉRIO

A maioria das pacientes se beneficiará de 2 a 4 dias de hospitalização após o parto. Apenas 3% das mulheres com um parto vaginal e 9% das mulheres com cesariana têm complicação relacionada ao parto que requeira hospitalização ou readmissão prolongada pós-parto. Embora possa existir uma significativa quantidade de morbidade sintomática no pós-parto (períneo doloroso, dificuldades de amamentação, infecções urinárias, incontinência urinária e fecal, e cefaleia), a maioria das mulheres pode retornar para casa com segurança dois dias após o parto vaginal normal se a informação e as instruções adequadas foram ministradas, se existir confiança com o cuidado e alimentação do bebê e se houver

suporte adequado em casa. A alta precoce é aceitável em mães selecionadas em bebês que não tiveram trabalho de parto e parto complicados. Os critérios para alta devem ser satisfeitos, e o acompanhamento, fornecido. O cuidado ideal inclui visitas de profissionais em casa depois do quarto dia de pós-parto.

As desvantagens da alta precoce são os riscos aumentados de nova hospitalização de alguns neonatos para casos de hiperbilirrubinemia e infecção neonatal (p.ex. de estreptococos do grupo B).

► Atividades e repouso

A política da deambulação inicial após o parto beneficia a paciente. A deambulação inicial fornece uma sensação de bem-estar, acelera a involução do útero, melhora a drenagem uterina e diminui a incidência de evento tromboembólico após o parto. Se o parto ocorreu sem complicações, a paciente deve sair da cama o mais cedo possível. A deambulação inicial não significa retorno imediato à atividade normal ou ao trabalho. Mães comumente se queixam de letargia e fadiga. Portanto, o repouso é essencial após o parto, e as demandas sobre a mãe devem ser limitadas para permitir relaxamento adequado e ajuste a suas novas responsabilidades. É aconselhável separar algumas horas ao dia para períodos de descanso. Muitas mães não dormem bem durante várias noites após o parto, e é surpreendente a quantidade de tempo que é ocupada com o cuidado do recém-nascido.

Nos partos sem complicação, a atividade mais vigorosa — subir escadas, erguer objetos pesados, dirigir e fazer exercícios de tonificação muscular — pode ser retomada em breve. Recomendações específicas devem ser individualizadas. As opiniões atuais do comitê do American College of Obstetricians and Gynecologists recomendam a retomada gradual das rotinas de exercício tão logo for clínica e fisicamente seguro, já que um destreinamento pode ter ocorrido durante a gravidez. Não há complicações maternas conhecidas que estejam associadas com a retomada dos exercícios, mesmo em mulheres que optam em retomar uma rotina de exercícios em alguns dias. O exercício no pós-parto não compromete a lactação ou o ganho de peso do neonatal. Ele pode ser benéfico na diminuição dos níveis de ansiedade e na diminuição na incidência de depressão pós-parto.

► Alimentação

Uma alimentação regular é permitida tão logo a paciente desejar, na ausência de complicações. Alimentos ricos em proteína, frutas, vegetais, laticínios e uma rica ingestão de líquidos são recomendados, especialmente para mães que estão amamentando. Estima-se que as mulheres precisarão de aproximadamente 500 calorias por dia ou mais comparada com o nível recomendado para mulheres não grávidas e que não estejam amamentando. Pode ser aconselhável continuar o suplemento de vitamina e minerais durante o início do puerpério. As lactantes são aconselhadas a manter uma ingestão de cálcio de 1.000 mg por dia e devem ser estimuladas a ingerir muitos líquidos para manter a hidratação adequada. Após a cesariana, não há evidência que sustente o comprometimento da segurança ou do conforto a partir da introdução precoce de alimentos sólidos e

a permissão para a paciente decidir quando comer após o parto. Na verdade, a alimentação inicial quando tolerada pela paciente tem se mostrado segura, melhorando a satisfação da mesma, minimizando a estadia hospitalar e facilitando um rápido retorno à alimentação e à função intestinal normais.

► Cuidado da bexiga

A maioria das mulheres esvazia a bexiga durante o trabalho de parto ou recebe cateterização no parto. Ainda assim, pode ocorrer a séria distensão da bexiga em 12 horas. Um segundo estágio de trabalho de parto prolongado ou parto operatório podem traumatizar a base da bexiga e interferir na micção normal e estão significativamente associados com retenção urinária prolongada além do terceiro dia de pós-parto. Em alguns casos, a distensão excessiva da bexiga pode estar relacionada à dor ou à anestesia regional. A obstrução mecânica do fluxo miccional pode se desenvolver secundária ao edema ou ao hematoma local, a obstrução funcional pode ser secundária à dor, e a subatividade do detrusor pode ser devida à distensão excessiva da bexiga durante o trabalho de parto. A poliúria acentuada observada nos primeiros dias de pós-parto leva a bexiga a encher em um período de tempo relativamente curto. Em virtude disso as pacientes obstétricas requerem cateterização com mais frequência do que a maioria das outras pacientes. A paciente deve ser cateterizada a cada 6 horas após o parto se for incapaz de urinar ou esvaziar por completo sua bexiga. A cateterização intermitente é preferível a um cateter permanente porque a incidência de infecção do trato urinário é mais baixa. Contudo, se a bexiga ficar preenchida com mais de 1.000 mL, em geral se requer 1 a 2 dias de descompressão com um cateter de retenção para estabelecer a micção sem urina residual significativa. A disfunção miccional no pós-parto é comum, mas geralmente autolimitada, e se resolve espontaneamente em três dias.

A incidência de bacteriúria assintomática verdadeira é de aproximadamente 5% no início do puerpério. As pacientes no pós-parto com uma história de infecção de trato urinário prévia, anestesia condutiva e cateterização durante o parto e o parto operatório devem ter uma cultura bacteriana de espécime de jato médio de urina. Em casos de bacteriúria confirmada, o tratamento por antibióticos deve ser administrado; de outro modo, a bacteriúria persistirá em quase 30% das pacientes. Três dias de terapia são suficientes e evitam a exposição prolongada da mãe lactante a antibióticos.

► Função intestinal

A própria gravidez está associada ao aumento do esvaziamento gástrico, mas a motilidade gastrointestinal é comumente retardada após o trabalho de parto e o parto. O íleo paralítico leve que segue o parto, junto com o desconforto perineal e a perda de líquido pós-parto por outras vias, predispõe à constipação durante o puerpério. Leite de magnésia, 15 a 20 mL oralmente na noite do segundo dia de pós-parto, geralmente estimula o movimento intestinal na manhã seguinte. Se não, podem ser administrados um supositório retal, como bisacodil, ou um pouco de água ou enema de retenção oleoso. Menos estimulação intestinal

será necessária se a alimentação contiver fibras suficientes. Amaciadores de fezes, como dioctilsulfossuccinato de sódio, podem aliviar o desconforto dos movimentos intestinais iniciais. O desconforto hemorroidal é uma queixa comum no pós-parto e geralmente responde ao tratamento conservador com compressas, supositórios contendo corticosteroides, ou *sprays* emolientes anestésicos locais e banhos de assento. O tratamento cirúrgico das hemorroidas no pós-parto raramente é necessário, a menos que a trombose seja extensa.

O parto vaginal operatório e as lacerações envolvendo o esfíncter anal aumentam o risco de a mulher ter incontinência anal. Contudo, em geral 5% das mulheres grávidas têm algum grau de incontinência anal em três meses pós-parto. Queixas de incontinência fecal são muitas vezes atrasadas por conta do embarço. A maioria dos casos é transitória; contudo, os casos que persistem por mais de seis meses requerem investigação e provável tratamento.

► Banho

Logo que a paciente esteja deambulando, ela pode tomar uma ducha. Banhos de assento ou banheiras provavelmente são seguros se usados em um ambiente limpo. A maioria das pacientes prefere banhos de chuveiro ao invés de banheiras por causa do fluxo em profusão de lóquios imediatamente no pós-parto; contudo, os banhos de assento podem ser benéficos para o alívio da dor perineal. A ducha vaginal é contraindicada no início do puerpério. Tampões podem ser usados sempre que a paciente estiver confortável.

► Cuidado do períneo

O cuidado perineal pós-parto, mesmo na paciente com episiotomia sem complicações e satisfatoriamente suturada, ou laceração geralmente requer não mais do que a limpeza de rotina com um banho e analgesia.

Imediatamente após o parto, a aplicação de compressas frias (geralmente gelo) ao períneo diminui o edema traumático e o desconforto. A área do períneo deve ser gentilmente limpa com sabão simples pelo menos uma ou duas vezes ao dia e após a micção ou defecação. Se o períneo for mantido limpo, a cicatrização deve ocorrer com mais rapidez. Banhos de assento frios ou gelados, em vez de banhos de assento quentes, podem fornecer, para algumas pacientes, alívio adicional à dor no períneo. A paciente deve ser colocada sob uma banheira morna na qual cubos de gelo são adicionados por 20 a 30 minutos. O frio promove alívio da dor diminuindo a excitabilidade das extremidades nervosas e diminuindo a condução nervosa e pela vasoconstrição local, que reduz o edema, inibe a formação de hematoma e diminui a irritabilidade e o espasmo muscular. A dor na episiotomia é facilmente controlada com agentes anti-inflamatórios não esteroides, que parecem ser superiores ao acetaminofeno ou no propoxifeno.

Uma episiotomia ou lacerações reparadas devem ser diariamente inspecionadas. Uma paciente com episiotomia médiolateral, uma laceração ou extensão de terceiro ou quarto graus ou machucado ou edema extenso pode sentir dor perineal grave.

No caso de dor persistente ou incomum, um exame vaginal e/ou retal deve ser feito para identificar hematoma, infecção perineal ou condições potencialmente fatais, como angioedema, fascíte necrosante ou celulite perineal. As feridas da episiotomia raramente ficam infectadas, o que é excepcional considerando-se a dificuldade de prevenir a contaminação da área perineal. No caso de infecção, calor local e irrigação devem diminuir a infecção. Antibióticos apropriados podem ser indicados se uma resposta imediata a estas medidas não for observada. Em raras instâncias, a ferida deve ser amplamente aberta e as suturas removidas para a drenagem adequada.

► Agentes uterotônicos

A administração profilática de ocitocina após o segundo estágio de trabalho de parto e/ou após a liberação da placenta é benéfica na prevenção da hemorragia pós-parto e na necessidade de uterotônicos terapêuticos. O uso rotineiro de preparações de *ergot* ou prostaglandinas pode ser tão efetivo quanto a ocitocina, no entanto tem significativamente mais efeitos colaterais. Não parece haver dados que sustentem o uso profilático de agentes uterotônicos além do puerpério imediato. Esses agentes devem ser limitados a pacientes com indicações específicas, como hemorragia pós-parto ou atonia uterina.

► Reações emocionais

Ocorrem várias respostas emocionais básicas em quase toda mulher que deu à luz um bebê normal. A primeira emoção de uma mulher é geralmente aquela de extremo alívio, seguida por uma sensação de felicidade e gratidão pelo recém-nascido ter chegado com segurança. Ocorre um padrão regular de comportamento na mãe humana imediatamente após o parto do bebê. Tocar, pegar e cuidar do bebê sob condições normais fortalece rapidamente os laços de afeto maternos. Contudo, nem todas as mães reagem dessa maneira, e algumas podem até se sentir distantes do bebê. Estas reações variam do “*blues* da maternidade” comum, fisiológica, relativamente branda e transitória que afeta em 50 a 70% das mulheres no pós-parto, a reações mais graves incluindo depressão e rara psicose puerperal.

O *blues* de pós-parto ou *blues* da maternidade ocorre em até 70% das mulheres no pós-parto e parece ser um ajuste ou uma resposta psicológica normal. Ela geralmente é caracterizada por um estado choroso, ansiedade, irritação e impaciência. Esta sintomatologia pode ser bem diversa e pode incluir depressão, sensações de inadequação, exaltação, mudanças de humor, confusão, dificuldade de concentração, cefaleia, negligência, insônia, anulação da personalidade e sentimentos negativos para com o bebê. Estes sintomas transitórios geralmente ocorrem nos primeiros dias após o parto e cessam por volta do 10º dia de pós-parto, embora possam ocorrer ataques de choro durante semanas após o parto. O *blues* é autolimitado, mas a aflição pode ser diminuída pelo conforto físico e a tranquilização. As evidências sugerem que o alojamento conjunto durante a estadia hospitalar reduz a ansiedade materna e resulta em uma amamentação mais bem-sucedida.

A prematuridade ou doença do recém-nascido retarda o contato bebê-materno íntimo inicial e pode ter um efeito adverso no desenvolvimento rápido e completo das respostas de maternidade normais. Fatores estressantes durante o puerpério (p.ex., infidelidade matrimonial ou perda de amigos como resultado do confinamento e preocupações necessários com o novo bebê) podem deixar a mãe sentindo-se desamparada e podem interferir na formação do elo materno com o bebê.

Quando um bebê morre ou nasce com defeito congênito, o obstetra deve informar o pai e a mãe sobre o problema, se possível, juntos. Os aspectos normais e saudáveis do bebê e o potencial para melhora devem ser enfatizados, e afirmações positivas devem ser feitas sobre a presente disponibilidade do tratamento corretivo e as promessas de pesquisas vigentes. No evento de uma perda perinatal, os pais devem ser assistidos no processo de luto. Eles devem ser encorajados a ver e a tocar o bebê no nascimento ou mais tarde, mesmo na presença de maceração ou anomalias. Lembranças como pegadas, pedaços de cabelo ou uma fotografia podem ser um consolo para os pais após o bebê ter sido enterrado. Durante o puerpério, o obstetra tem uma importante oportunidade de ajudar a mãe cujo bebê morreu a superar seu sofrimento ou desencorajamento e avaliar as reações anormais de tristeza que sugerem a necessidade de auxílio psiquiátrico. A tristeza patológica é caracterizada pela incapacidade de lidar com o sentido da perda em 3 a 4 meses, com sensações subsequentes de baixa autoestima.

► Atividade sexual durante o período pós-parto

O estabelecimento de padrões de resposta sexual pré-gestacional normais é retardado após o parto. Contudo, é seguro retomar a atividade sexual quando o períneo da mulher estiver confortável e o sangramento diminuído. Embora o tempo médio para a retomada das relações após o parto seja de seis semanas e a resposta sexual normal retorne em 12 semanas, o desejo e a atividade sexual variam grandemente entre as mulheres. A função sexual diminui significativamente durante o terceiro trimestre de gravidez. Esta disfunção atinge o pico aproximadamente três meses de pós-parto e tende a melhorar em seis meses após o parto. Durante a gravidez as mulheres relatam falta de informação e preocupações sobre possíveis desfechos adversos para a gravidez como razões para a diminuição de sua atividade sexual. Manifestações físicas como ganho de peso, sensibilidade nas mamas, ansiedade e fadiga provavelmente também contribuem para evitar as relações sexuais à medida que a gravidez avança.

Após o parto a maioria das mulheres registra desejo sexual baixo ou ausente durante o início do puerpério e atribui isso à fadiga, à cansaço, à dispareunia, à secura vaginal, à incontinência urinária ou fecal, à secreção vaginal irritante ou à medo de lesão no períneo em cicatrização. O exercício precoce para o músculo do soalho pélvico parece ter efeitos positivos na restauração da função sexual feminina. Preditores significativos de dispareunia em seis meses variam de estudo para estudo, mas incluem amamentação, parto com vácuo extrator, lacerações maiores do que as de primeiro grau, incontinência fecal e história de dispareunia

prévia. Aproximadamente 90% das mulheres reiniciam a atividade sexual seis meses após o parto, dependendo do local e da condição da cicatrização perineal ou vaginal, do retorno da libido e da atrofia vaginal resultante da amamentação. Há uma recuperação gradual e estável da função sexual no pós-parto, e por volta de 12 meses 80 a 85% das mulheres consideram sua vida sexual inalterada e 10 a 15% consideram-na pior. O modo de parto isolado não parece ter efeito significativo sobre a função sexual 12 a 18 meses após o parto, bem como não foram encontradas diferenças na satisfação ou a complicações entre mulheres que deram à luz de modo vaginal sem episiotomia, laceração perineal grave ou intervenções operatórias secundárias e mulheres que se submeteram à cesariana.

O aconselhamento sexual é indicado antes que a mãe receba alta do hospital. Uma discussão das flutuações normais do interesse sexual durante o puerpério é apropriada, visto que existem sugestões para opções sexuais sem coito que intensificam a expressão de prazer e afeição mútuas. A importância do sono e do repouso e do apoio emocional e físico do parceiro é enfatizada. Se a saída de leite durante as relações sexuais é uma preocupação, amamentar o bebê antes da intimidade sexual pode ajudar. As relações sexuais podem em geral ser retomadas, se desejadas, por volta da terceira semana de pós-parto. Um lubrificante solúvel em água ou creme de estrogênio vaginal é especialmente útil em mães amenorreicas lactantes nas quais ocorre atrofia vaginal, geralmente devido ao baixo nível de estrogênio circulante. As pacientes devem ser informadas de que pelo menos 50% das mulheres que têm relações sexuais por volta de seis semanas sentirão dispareunia, que pode persistir por até um ano. A dispareunia também ocorre nas mulheres com parto de cesariana e naquelas que não estão amamentando que usam contraceptivos orais.

► Imunização pós-parto

A. Prevenção de isoimunização Rh

A injeção pós-parto de imunoglobulina Rh₀ (D) mostrou prevenir a sensibilização na mulher Rh-negativa que teve transfusão fetal materna de hemácias Rh-positivas. O risco de sensibilização materna aumenta com o volume da hemorragia transplacentária fetal. A quantidade normal de sangue fetal que entra na circulação materna é inferior a 0,5 mL. A dose comum de 300 µg de imunoglobulina Rh₀ (D) é maior que a dose geralmente requerida. Trezentos gramas irão neutralizar aproximadamente 30 mL de todo o sangue fetal (ou 15 mL de hemácias fetais Rh+). Se a anemia neonatal ou outros sintomas clínicos sugerem a ocorrência de uma grande hemorragia transplacentária, a quantidade de sangue fetal na circulação materna pode ser estimada pelo esfregaço de Kleihauer-Batke, e as quantidades de imunoglobulina Rh₀ (D) a ser administradas, ajustadas de acordo.

A imunoglobulina Rh₀ (D) é administrada após o aborto de forma indiscriminada ou após o parto em mulheres que satisfazem todos os seguintes critérios: (1) A mãe deve ser Rh₀ (D)-negativa sem anticorpos Rh, (2) o bebê deve ser Rh (D)+ ou Rh (D)-Du/positivo e (3) o sangue do cordão umbilical deve

ser Coombs-negativo. Se esses critérios forem preenchidos, uma diluição de 1:1.000 de imunoglobulina Rh₀ (D) é cruzada com as hemácias da mãe para garantir a compatibilidade, e 1 mL (300 µg) é administrado de modo intramuscular à mãe em 72 horas após o parto. Se o intervalo de 72 horas tiver sido excedido, é aconselhável dar a imunoglobulina em vez de retê-la porque ela ainda pode proteger contra a sensibilização 14 a 28 dias após o parto, e o tempo requerido para compor uma resposta varia entre os casos. O tempo limite de 72 horas para a administração de imunoglobulina Rh foi uma limitação do estudo em um estudo no qual as pacientes na prisão foram permitidas a ser visitadas apenas a cada três dias; assim o uso de imunoglobulina Rh passado um intervalo de três dias nunca foi estudado. A imunoglobulina Rh₀ (D) deve também ser administrada após o parto ou o aborto quando os testes sorológicos da sensibilização materna ao fator Rh forem questionáveis.

O risco médio de sensibilização materna após o aborto é de aproximadamente a metade do risco que ocorre por uma gravidez e parto a termo; o último tem sido estimado em 11%. Mulheres com perdas gestacionais de até 12 semanas podem receber uma dose menor de imunoglobulina Rh, uma vez que a dose de 50 µg é suficiente para proteger contra 2,5 mL de células de hemácias fetais Rh-positivas. Ainda mesmo que as mães tenham recebido imunoglobulina Rho (D), elas devem ser rastreadas em cada gravidez subsequente porque ainda existem falhas na profilaxia pós-parto. Essas falhas estão relacionadas a administração pós-parto inadequada de imunoglobulina Rho (D), uma titulação muito baixa não detectada na gravidez anterior e descuidos inaceitáveis. O uso rotineiro de protocolos de rastreamento de pós-parto para identificar hemorragia fetomaterna em excesso para o manejo de mulheres Rh-negativas não sensibilizadas irá prevenir a maioria destas sensibilizações pós-parto.

B. Vacina contra rubéola

Um significativo número de mulheres em idade fértil estimado em 10 a 20% nunca foram imunizadas ou expostas à infecção por rubéola. O teste apropriado para avaliar a imunidade para rubéola é a sorologia da imunoglobulina G. As mulheres que são suscetíveis à rubéola podem ser vacinadas com segurança e eficácia com uma vacina de vírus para rubéola viva atenuada (cepa RA 27/3) durante o puerpério imediato. Ela é mais imunogênica do que as formas anteriores da vacina e está disponível em formas monovalentes, bivalentes (sarampo-rubéola [SR]) e trivalente (sarampo-caxumba-rubéola [SCR]). A soroconversão ocorre em aproximadamente 95% das mulheres vacinadas no pós-parto. Não há contraindicação para administrar a vacina SCR enquanto se amamenta, e ela não está associada à transmissão viral para recém-nascidos. As mulheres que recebem vacinas contra rubéola não são contagiosas e não podem transmitir infecção a outras crianças ou adultos suscetíveis. Além disso, a resposta sorológica contra a rubéola é satisfatória quando dada concomitantemente com outras imunoglobulinas como imunoglobulina Rh. As pacientes vacinadas devem ser informadas de que efeitos colaterais transitórios podem resultar da vacina contra a rubéola. Sintomas brandos como febre baixa e mal-estar podem ocorrer em menos

de 25% das pacientes, e artralgias e erupções cutâneas em menos de 10%; raramente a artrite visível pode se desenvolver. Entre as mulheres adultas há uma incidência de 10 a 15% de poliartrite aguda após a imunização. Em 2001, o Centers for Disease and Control Prevention (CDC) norte-americano mudou o intervalo de segurança de gravidez após receber a vacina contra rubéola de três meses para um mês. A prescrição da vacina durante a gravidez não é uma indicação para intervenção da gestação. O risco teórico máximo de rubéola congênita resultante da vacinação durante o início da gravidez é de 1 a 2%.

C. Vacina Dtap (tétano, difteria, coqueluche) pós-parto

Com a incidência de crescente coqueluche entre adultos e adolescentes nos Estados Unidos, há um aumento concomitante no risco de transmissão a populações suscetíveis, incluindo bebês. Os bebês não têm imunidade total contra a coqueluche até terem recebido pelo menos três doses de vacina contendo coqueluche, tornando os bebês com menos de seis meses os mais suscetíveis. A coqueluche é evitável com a vacina; contudo, a imunidade proveniente das vacinas contra a coqueluche infantil diminui após 5 a 10 anos, tornando a população adolescente e adulta novamente suscetível à doença. Bebês com menos de 12 meses de idade compreendem 19% dos casos e 92% das mortes por coqueluche nos Estados Unidos de 2000 a 2004. Daqueles com coqueluche, 63% precisaram de hospitalização e 13% foram diagnosticados com pneumonia. O uso da vacina Dtap na mulher no pós-parto pode fornecer proteção aos bebês.

O Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomenda a Dtap no pós-parto para aquelas mulheres que não receberam previamente uma dose da vacina (incluindo aquelas que estão amamentando) antes de receberem alta do hospital ou centro de maternidade. Se a Dtap não puder ser administrada antes da alta, ela deve ser dada tão logo seja possível. A dose de Dtap substitui a próxima dose de Td, usada a cada 10 anos. Os profissionais que optarem por administrar a dose a mulheres grávidas devem discutir a falta de dados de segurança com a gestante.

D. Vacinação contra influenza pós-parto

O ACIP recomenda vacina contra gripe universal nos Estados Unidos. As mulheres grávidas são caracterizadas pelo CDC como uma população de alto risco porque contrair gripe pode colocar estas mulheres e seus fetos em um risco aumentado de complicações. A “vacina da gripe” deve, assim, ser oferecida às gestantes tão logo comece a temporada da gripe no outono. Esta forma intramuscular de vacina contém vírus inativado morto e é segura na gravidez. A vacina contra gripe por *spray* nasal não é uma opção segura para as gestantes porque ela contém vírus da gripe enfraquecidos, embora vivos. Se a gestante não receber a dose da gripe durante a gravidez, ela então deve receber a vacina no período de pós-parto imediato. O ACIP recomenda fortemente que os contatos domésticos e cuidadores de crianças com menos de 6 meses de idade recebam a dose contra a gripe, porque crianças com esta idade correm um alto risco de

complicações provenientes da gripe e são muito pequenas para serem vacinadas. As mulheres no período de pós-parto são elegíveis para a vacina contra a gripe e para o *spray* nasal.

► Contracepção e esterilização

O puerpério imediato há tempos é reconhecido como um momento conveniente para a discussão do planejamento familiar, embora estas discussões idealmente devam começar durante o cuidado pré-natal. A prevenção da gravidez e as decisões de controle de natalidade devem ser feitas antes da alta com enfermeira, médico ou através do auxílio de ferramentas educacionais. A infertilidade anovulatória dura aproximadamente cinco semanas nas mulheres que não estão amamentando e mais de oito semanas nas que estão amamentando. A taxa de gravidez durante a lactação é de aproximadamente 1 a 2% em um ano de pós-parto.

O laqueamento das trompas é o método mais comum de contracepção usado nos Estados Unidos. Ele é o procedimento de escolha para mulheres que desejam esterilização permanente. Pode ser facilmente executado no momento da cesariana ou em 48 horas de pós-parto após o parto vaginal em pacientes sem complicação e sem hospitalização prolongada ou aumento significativo da morbidade. A esterilização pode não ser aconselhável em mulheres com menos de 30 anos, naquelas de baixa paridade, ou quando o desfecho neonatal é duvidoso e a sobrevivência do bebê não está garantida. O retardamento do laqueamento das trompas para 6 a 8 semanas de pós-parto é desejável para muitos casais, uma vez que isso dá tempo para garantir que o bebê esteja saudável, para entender por completo as implicações da esterilização permanente e, de acordo com o US Collaborative Review on Sterilization, diminuir sensações de culpa e arrependimento. Isso também permite que diferentes abordagens cirúrgicas sejam discutidas, incluindo o dispositivo histeroscópico Essure® (Conceptus, Mountain View, CA), que tem a vantagem de evitar incisões abdominais.

O aconselhamento adequado sobre os riscos da falha, a permanência do procedimento, os riscos clínicos e as potenciais reações psicossociais ao procedimento devem ser discutidas com a paciente. A ambivalência da paciente no último momento não é incomum, caso no qual é aconselhável protelar o procedimento até o puerpério. A taxa de falha de 10 anos da esterilização pós-parto varia de 1 a 3% e varia com o tipo de procedimento executado. Os riscos da laqueadura tubária pós parto ou puerperal não são frequentes, e mortes pelo procedimento ocorrem em 2 a 12 por 100.000 casos. Complicações de longo prazo, como a síndrome pós-laqueadura (menstruação irregular e aumento da dor menstrual) foram registradas em 10 a 15% das mulheres; contudo, estudos prospectivos bem controlados falharam em confirmar que estes sintomas ocorrem com mais frequência com a esterilização do que com os controles.

O uso de amenorreia lactacional para o planejamento familiar em mães exclusivamente lactantes fornecem 98% de proteção contraceptiva por até seis meses de acordo com alguns estudos; contudo, o uso simultâneo de pílula com apenas progesterona é aconselhável para aumentar a eficácia contraceptiva. Quando a menstruação retorna, o planejamento familiar natural pode começar. Este método, que tem taxas de gravidez comparáveis

àquelas dos métodos de barreira, usa a detecção do período periovulatório avaliando as mudanças no muco cervical e/ou mudanças na temperatura corporal basal. As pacientes devem estar cientes de que o método natural nem sempre é confiável e pode potencialmente aumentar a chance de gravidez, especialmente naquelas mulheres com ciclos irregulares.

O uso de espermicidas, preservativo, ou ambos podem ser prescritos até a consulta pós-parto; estes métodos têm uma taxa de falha de 1,6 a 21 por 100 mulheres/ano. O encaixe de um diafragma não é prático até ocorrer a involução dos órgãos reprodutivos e pode ser mais difícil nas mulheres lactantes com secra vaginal. Ele deve sempre ser usado em conjunto com um lubrificante de espermicida contendo nonoxynol-9. A taxa de falha para o diafragma varia de 2,4 a 19,6 por 100 mulheres-anos, com as taxas de falha mais baixas ocorrendo em mulheres que são mais velhas, motivadas, experientes ou familiarizadas com a técnica.

A contracepção hormonal combinada, incluindo a pílula, adesivo ou anel, funciona pela supressão da ovulação, aumento da viscosidade do muco cervical e diminuição da receptividade do endométrio ao implante. A contracepção oral deve ser postergada até seis semanas de pós-parto em razão das preocupações sobre o estado hipercoagulável do puerpério. Como destaque, o anel vaginal produz os mais baixos níveis de estrogênio de qualquer contraceptivo hormonal combinado disponível. A típica taxa de falha no uso para a contracepção hormonal combinada é de 7 a 8% devido primariamente ao esquecimento de tomar as pílulas ou à falha em retomar a terapia após o intervalo de sete dias sem a pílula. Os estudos são inconclusivos sobre o efeito do estrogênio sobre a ejeção do leite, e vários estudos têm mostrado nenhum efeito deletério das pílulas contraceptivas orais no bebê amamentado. O contraceptivo oral apenas com progesterona (noretindrona, 0,35 mg/dia) provou ser uma opção segura que não suprime a lactação e na verdade pode aumentá-la. Sua eficácia contraceptiva é máxima com a amamentação exclusiva, e métodos contraceptivos adicionais ou alternativos são aconselháveis quando diminui a frequência da amamentação. O uso de progesterona de longa duração como o acetato de medroxiprogesterona de depósito (Depo-Provera; Pfizer, New York, NY), 150 mg administradas de modo intramuscular ou 104 mg administradas de modo subcutâneo a cada três meses, fornece contracepção efetiva (eficácia contraceptiva de mais de 99%) para a lactante sem aumentar o risco de tromboembolismo materno ou a diminuição da produção de leite. Contudo, preocupações relacionadas à amenorreia prolongada, retorno prolongado à fertilidade, a inconveniência do sangramento não programado, ganho de peso, mudanças cutâneas e redução da densidade óssea reversível, e mudanças no metabolismo de lipídeo são razões potenciais para a interrupção. Por outro lado, o nível de progesterona do acetato de medroxiprogesterona de depósito eleva o limiar para convulsão e é o contraceptivo de escolha para mulheres com distúrbios de convulsão.

Implantes de levonorgestrel colocados após a lactação (imediatamente no pós-parto ou por volta de seis semanas) fornecem aceitável contracepção sem efeitos sobre a lactação ou crescimento do bebê. Eles não têm muitos adeptos, provavelmente

por causa do sangramento irregular, alto custo e dificuldade na inserção e na remoção.

A inserção de um DIU (Tcu 380 Ag contendo cobre) (Eurim-Pharm Vertriebs GmbH & Co KG, Áustria) e ParaGard T380A (Duramed Pharmaceuticals Inc., Pomona, NY, EUA), Progesta-sert liberador de progesterona (Janssen Pharmaceuticals Inc., Titusville, NY, EUA) ou Mirena liberador de levonorgestrel (Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc., Wayne, NY, EUA) é altamente efetiva na prevenção da gravidez (menos de 2 a 3 gestações por 100 mulheres/ano) e não é considerado um método de interrupção da gravidez. De forma ideal, um DIU deve ser colocado na primeira consulta de pós-parto; contudo, ele pode ser colocado imediatamente após o parto. Neste último caso, a incidência de expulsão parece ser mais alta do que a inserção de intervalo. Os principais efeitos colaterais incluem menos de 1% de risco de infecção pélvica nas primeiras duas semanas após a inserção, perfuração uterina (inferior a 1%), expulsão (inferior a 3%) e sangramento uterino anormal. O risco de gravidez ectópica é mais baixo entre mulheres com o Mirena e o ParaGard comparado com mulheres que não usam contracepção. O risco de perfuração uterina durante a inserção de DIU é mais alto nas lactantes, provavelmente em virtude da taxa acelerada de involução uterina. É importante mencionar, o risco de expulsão não aumenta nestas lactantes. A perfuração uterina é mais alta quando a inserção é executada nas primeiras 1 a 8 semanas após o parto. O DIU com levonorgestrel em particular tem acrescido benefícios não contraceptivos, incluindo uma taxa de 80% de amenorreia após um ano, melhoras na dismenorreia e endometriose e manejo da hiperplasia endometrial em pacientes com contraindicação cirúrgica.

▶ Exame e instruções para alta

Antes da alta hospitalar, as mamas e o abdome devem ser examinados. O grau de involução e sensibilidade uterina deve ser observados. As panturrilhas e as coxas devem ser apalpadas para eliminar tromboflebite. As características dos lóquios são importantes e devem ser observadas. A ferida da episiotomia deve ser inspecionada para verificar se está cicatrizada de modo satisfatório. Uma amostra de sangue deve ser obtida para hematócrito ou determinação de hemoglobina. A menos que a paciente tenha uma queixa pélvica incomum, há pouca necessidade de executar um exame vaginal. O obstetra deve certificar-se de que a paciente esteja evacuando normalmente, tenha função intestinal normal e esteja fisicamente apta a assumir suas novas responsabilidades em casa.

A paciente precisará de conselhos sobre o que pode fazer ao chegar em casa. A higiene é essencialmente a mesma praticada no hospital, com especial atenção à limpeza. Na alta hospitalar, a paciente deve ser instruída a repousar por pelo menos 2 horas durante o dia, e suas atividades domésticas normais devem ser abreviadas. Atividades, exercício e retorno ao trabalho serão individualizados. A incapacidade normal após o parto é de seis semanas. Várias formas de suporte social são cruciais para as mães, especialmente aquelas que trabalham fora de casa: cuidado diário de alta qualidade, disponível; licença parental para a mãe e o pai e suporte fornecido pelo local de trabalho, como horários

flexíveis; a oportunidade de amamentar, creches no local de trabalho e cuidado para as crianças doentes. A paciente que teve consultas pré-natais frequentes com seu obstetra pode se sentir distante do médico durante o intervalo entre a alta e a primeira consulta pós-parto. Ela se sentirá segura neste período se receber aconselhamento atencioso sobre o que pode fazer e sobre o que esperar quando chegar em casa. Ela deve ser instruída a notificar o médico ou enfermeira se ocorrer febre, sangramento vaginal e/ou dor nas costas que não cede com medicação sem receita médica. No momento da alta, a paciente deve ser informada de que sentirá quantidades persistentes, porém decrescentes, de lóquios vaginais por aproximadamente três semanas e possivelmente durante um curto período durante a quarta ou quinta semana após o parto.

▶ Exame na consulta puerperal

Na consulta de puerpério — 4 a 6 semanas após a alta hospitalar — o peso e a pressão arterial da paciente devem ser registrados. A maioria das pacientes retém aproximadamente 60% de qualquer peso além dos 11 kg ganhos durante a gravidez. Uma dieta adequada pode ser prescrita se a paciente não retornou ao seu peso pré-gestacional aproximado. Se a paciente estiver anêmica na alta hospitalar ou estiver com sangramento durante o puerpério, um hemograma completo deve ser determinado. A persistência de sangramento uterino demanda investigação e tratamento definitivo.

As mamas devem ser examinadas e devem ser observadas a adequação do suporte, anormalidades nos mamilos ou lactação e a presença de quaisquer massas. A paciente deve ser instruída sobre o autoexame das mamas. Uma avaliação retovaginal completa é requerida.

Lactantes podem mostrar uma condição hipoestrógena do epitélio vaginal. A prescrição de creme de estrogênio vaginal a ser aplicado na hora de dormir deve aliviar a secura local e o desconforto nas relações sexuais sem os efeitos colaterais da terapia por estrogênio sistêmica. A cérvix deve ser inspecionada, e um esfregaço de Papanicolaou obtido. Mulheres cujos esfregaços pré-natais são normais ainda correm risco de esfregaço de Papanicolaou anormal em sua consulta de pós-parto.

A incisão da episiotomia e as lacerações reparadas devem ser examinadas, e a adequação do suporte pélvico e perineal observada. O exame bimanual do útero e dos anexos é indicado. No momento do exame pós-parto, a maioria das pacientes tem algum grau de retroversão uterina, mas isso pode logo corrigir-se. Se for observado um prolapso uterino ou se a paciente desenvolver incontinência por estresse ou cistocele ou retocele sintomática, a correção cirúrgica deve ser considerada se a gestação tiver sido concluída. A histerectomia ou a perineoplastia deve ser prorrogada por pelo menos três meses após o parto para permitir a restauração máxima das estruturas de suporte pélvico.

A paciente pode retomar totalmente suas atividades ou trabalho se sua evolução até esse momento tiver sido tranquila. Novamente, a paciente deve ser aconselhada sobre planejamento familiar e práticas contraceptivas. A consulta pós-natal é uma ótima oportunidade para considerar distúrbios gerais como dores nas costas e depressão e para abordar alimentação

e imunização do bebê. A revisão de complicações médicas durante a gravidez e o potencial impacto de longo prazo destas patologias devem ser abordados. A documentação da pressão arterial deve demonstrar normalização nas mulheres que tiveram hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia. O teste de tolerância à glicose pós-parto e o aconselhamento às mulheres com história de diabetes gestacional também são recomendados. O relacionamento profissional estabelecido entre obstetra e paciente durante os períodos pré-natal e pós-parto fornece uma ótima oportunidade de estabelecer um programa de saúde preventivo nos anos subsequentes.

Akman M, Tüzün S, Uzuner A, et al. The influence of prenatal counselling on postpartum contraceptive choice. *J Int Med Res* 2010;38:1243. PMID: 20925996.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion N° 267, January 2002. PMID: 12053898.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Rubella Vaccination. ACOG Committee Opinion N° 281, January 2002. PMID: 12800832.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Prevention of RhD Alloimmunization*. ACOG Practice Bulletin N° 75. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2006. PMID: 16880320.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guideline for Perinatal Care/American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists*. 6th ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007.

Blumenthal P, Edelman A. Hormonal contraception. *Obstet Gynecol* 2008;112:670. PMID: 18757668.

Bonuck KA, Trombley M, Freeman K, et al. Randomized, controlled trial of a prenatal and postnatal lactation consultant intervention on duration and intensity of breastfeeding up to 12 months. *Pediatrics* 2005;116:1413. PMID: 16322166.

Chan LM, Westhoff CL. Tubal sterilization trends in the United States. *Fertil Steril* 2010;94:1. PMID: 20525387.

De Santis M, Cavaliere AF, Satrafac G, Caruso A. Rubella infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006;21:390. PMID: 16580940.

Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, et al. Immediate post-partum insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD003036. PMID: 20464722.

Groutz A, Levin I, Gold et al. Protracted postpartum urinary retention: The importance of early diagnosis and timely intervention. *Neurourol Urodynam* 2010;10:1002-1006. PMID: 20860036.

Healy CM, Rench MA, Castagnini LA, Baker, CJ. Pertussis immunization in a high-risk postpartum population. *Vaccine*. 2009;18:5599. PMID: 19647062.

Kapp N, Curtis KM. Combined oral contraceptive use among breastfeeding women: A systematic review. *Am J Med* 2010;123:863.e.1. PMID: 20682139.

Kapp N, Curtis K, Nanda K. Progesteron-only contraceptive use among breastfeeding women: A systematic review. *Contraception* 2010;82:17. PMID: 20682140.

Klein K, Worda C, Leipold H, et al. Does the mode of delivery influence sexual function after childbirth? *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:1227. PMID: 19630552.

Liang, CC, Chang SD, Wong SY, Chang YL, Cheng PJ. Effects of post-operative analgesia on postpartum urinary retention in women undergoing cesarean delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:991-995. PMID: 20846254.

Lopez LM, Hiller JE, Grimes DA. Education for contraceptive use by women after childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001863. PMID: 20091524.

Mangesi L, Dowswell T. Treatments for breast engorgement during lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD006946. PMID: 20824853.

Serati M, Salvatore S, Siesto G, et al. Female sexual function during pregnancy and after childbirth. *J Sex Med* 2010;2782-2790. PMID: 206326601.

Tan TQ, Gerbie MV. Pertussis and patient safety: Implementing Tdap vaccine recommendations in hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2010;36:173. PMID: 20402374.

Van der Wijden C, Kleijnen J, Van der Berk T. Lactational amenorrhea for Family planning. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001329. PMID: 14583931.

LACTAÇÃO

Fisiologia

As glândulas mamárias são glândulas exócrinas modificadas que sofrem mudanças anatômicas e fisiológicas dramáticas durante a gravidez e durante o puerpério imediato. Seu papel é fornecer alimento para o recém-nascido e transferir anticorpos da mãe para o bebê.

Durante a primeira metade da gravidez, ocorre a proliferação de células epiteliais alveolares, a formação de novos ductos e o desenvolvimento de arquitetura lobular. Mais tarde na gravidez, a proliferação decai e o epitélio se diferencia para a atividade de secreção. No final da gestação, cada mama terá ganho aproximadamente 400 g. Os fatores que contribuem para o aumento no tamanho mamário incluem hipertrofia dos vasos sanguíneos, células mioepiteliais e tecido conectivo; deposição de gordura e retenção de líquido e eletrólitos. O fluxo sanguíneo é quase sempre o dobro daquele da condição não gestacional.

A lactação depende de um delicado equilíbrio de vários hormônios. Um eixo hipotalâmico-hipofisário intacto é essencial para o início e a manutenção da lactação. A lactação pode ser dividida em três estágios: (1) mamogênese ou crescimento e desenvolvimento mamário; (2) lactogênese ou início da secreção de leite e (3) galactopoiese ou manutenção da secreção de leite estabelecida (Quadro 10-2). O estrogênio é responsável pelo crescimento do tecido ductal e brotamento alveolar, enquanto a progesterona é requerida para a maturação ideal das glândulas alveolares. Células-tronco glandulares sofrem diferenciação em células secretoras e mioepiteliais sob a influência de prolactina, hormônio de crescimento, insulina, cortisol e um fator de crescimento epitelial. Embora as células secretoras alveolares sintetizem ativamente gordura láctea e proteínas a partir da metade da gravidez, apenas pequenas quantidades são liberadas no lúmen. Contudo, a lactação é possível se a gravidez for interrompida durante o segundo trimestre.

Quadro 10-2 Interação multi-hormonal no crescimento mamário e na lactação.

Mamogênese	Lactogênese	Galactopoiese
Estrogênios	Prolactina	↓Hormônios gonadais
Progesterona	↓Estrogênios	Sucção (ocitocina, prolactina)
Prolactina	↓Progesterona	Hormônio do crescimento
Hormônio do crescimento	↓hPL (?)	Glicocorticoides
Glicocorticoides	Glicocorticoides	Insulina
Fator de crescimento epitelial	Insulina	Tiroxina e hormônio da paratireoide

As setas significam que níveis mais baixos que os normais de hormônio são necessários para o efeito ocorrer. hPL, lactogênio placentário humano.

A prolactina é um hormônio necessário para a produção de leite, mas a lactogênese também requer um ambiente com baixo estrogênio. Embora os níveis de prolactina continuem a subir à medida que a gravidez avança, esteroides sexuais placentários bloqueiam a atividade secretora induzida por prolactina do epitélio glandular. Parece que os esteroides sexuais e a prolactina são sinérgicos na mamogênese, mas antagonistas na galactopoiese. Portanto, a lactação não é iniciada até os níveis de estrogênios plasmáticos, progesterona e lactogênio placentário humano caírem após o parto. A progesterona inibe a biossíntese de lactose e α -lactalbumina; os estrogênios antagonizam diretamente o efeito lactogênico da prolactina na glândula mamária pela inibição da produção de α -lactalbumina. O lactogênio placentário humano pode também exercer um efeito antagonista de prolactina por meio da união competitiva com os receptores de prolactina alveolar.

A manutenção da secreção de leite estabelecida requer sucção periódica e o esvaziamento real dos ductos e alvéolos. Hormônio de crescimento, cortisol, tiroxina e insulina exercem um efeito permissivo. A prolactina é requerida para galactopoiese, mas os níveis basais altos não são imperativos, porque as concentrações de prolactina na mãe que está cuidando do bebê decaem gradualmente durante o final do puerpério e se aproximam daquelas no estado não gestacional. Contudo, se uma mulher não amamentar seu bebê, sua concentração de prolactina sérica retornará aos valores não gestacionais em 2 a 3 semanas. Se a mãe amamenta gêmeos simultaneamente, a resposta de prolactina é cerca do dobro daquela quando um bebê é alimentado por vez, ilustrando uma aparente sinergia entre o número de mamilos estimulados e a frequência da sucção. O mecanismo pelo qual a sucção estimula a liberação de prolactina provavelmente envolve a inibição de dopamina, que é tida como o fator de inibição da prolactina hipotalâmico.

A estimulação do mamilo pela sucção ou por outros estímulos físicos evoca uma liberação reflexa de ocitocina da neuro-hipófise. Como o fluxo sanguíneo retrógrado pode ser demonstrado dentro da haste hipófise, a ocitocina pode atingir a adeno-hipófise em concentrações extremamente altas e afetar a liberação da hipófise de prolactina independentemente de qualquer efeito sobre a dopamina. A liberação de ocitocina é mediada pelas fibras aferentes do quarto ao sexto nervo intercostal via raízes dorsais da medula espinal para o mesencéfalo.

Os neurônios paraventricular e supraóptico do hipotálamo compõem a trajetória aferente final do reflexo da ejeção de leite. O sistema nervoso central pode modular a liberação de ocitocina estimulando ou inibindo o hipotálamo para aumentar ou diminuir o fator de inibição da prolactina (dopamina) e, assim, a liberação de ocitocina da hipófise posterior. Dessa forma, as sensações positivas relacionadas ao cuidado e ao choro do bebê, e atitudes positivas na gravidez e com relação à amamentação podem melhorar a produção de leite e o sucesso final da amamentação. Igualmente, a expectativa da amamentação é suficiente para liberar ocitocina antes do leite, mas não é efetiva na liberação de prolactina na ausência de sucção. Contrariamente, estímulos negativos como dor, estresse, medo, ansiedade, insegurança ou atitudes negativas podem inibir o reflexo de saída. Os níveis de ocitocina podem subir durante o orgasmo e os estímulos sexuais podem desencadear a ejeção de leite.

► Síntese do leite humano

A prolactina, por fim, promove a produção de leite pela indução da síntese de mRNA para a produção de enzimas lácteas e proteínas lácteas na membrana das células epiteliais mamárias (células alveolares). A síntese e a secreção de leite são então iniciadas via quatro principais trajetórias transcelulares e paracelulares. Os substratos para a produção de leite são primariamente derivados do intestino materno ou produzidos no fígado materno. A disponibilidade desses substratos é auxiliada por um aumento de 20 a 40% no fluxo sanguíneo para glândula mamária, trato gastrointestinal e fígado, bem como aumento do débito cardíaco durante a amamentação. O principal carboidrato no leite humano é a lactose. O metabolismo de glicose é a função-chave na produção de leite humano, porque a lactose é derivada da glicose e galactose; esta última se origina da glicose-6-fosfato. Uma proteína específica, α -lactalbumina, catalisa a síntese de lactose. Esta enzima limitadora deste processo é inibida pelos hormônios gonadais durante a gravidez. Prolactina e insulina, que aumentam a captação de glicose pelas células mamárias, também estimulam a formação de triglicerídeos. A síntese de gordura ocorre no retículo endoplasmático. A maioria das proteínas é sintetizada *de novo* nas células secretoras a partir de aminoácido plasmático essencial e não essencial. A formação de proteína láctea e enzimas mamárias é induzida pela prolactina e intensificada por cortisol e insulina.

O leite humano maduro contém 7% tanto de carboidrato quanto de lactose, 3 a 5% de gordura, 0,9% de proteína e 0,2% de constituintes minerais expressos como partículas, seu conteúdo energético é de 60 a 75 kcal/dL. Aproximadamente 25% do nitrogênio total do leite humano representam componentes

de não proteína (p.ex., ureia, ácido úrico, creatinina e aminoácidos livres). As principais proteínas do leite humano são caseína, α -lactalbumina, lactoferrina, imunoglobulina (Ig) A, lisozima e albumina. O leite também contém uma variedade de enzimas que podem contribuir para a digestão do leite materno pelo bebê (p.ex., amilase, catalase, peroxidase, lipase, xantina oxidase e fosfatase alcalina e ácida). A composição de ácidos graxos do leite humano é rica em ácido palmítico e oleico e varia um pouco com a alimentação. Os principais íons e constituintes minerais do leite humano são Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , fósforo, sulfato e citrato. As concentrações de cálcio variam de 25 a 35 mg/dL e as concentrações de fósforo de 13 a 16 mg/dL. Todos os conteúdos de ferro, cobre, zinco e oligoelementos metálicos variam consideravelmente. Todas as vitaminas, com exceção da vitamina K, são encontradas no leite humano em quantidades nutricionalmente adequadas. A composição do leite das mamas não é afetada grandemente por raça, idade, paridade, variações alimentares normais, alimentação pós-parto moderada, perda de peso e exercício aeróbico. O volume e a densidade calórica podem ser reduzidos em cenários extremos, como em países subdesenvolvidos onde há morte por inanição ou ingestão calórica diária de menos que 1.600 kcal/dia. Além disso, a composição do leite não difere entre as duas mamas a menos que uma mama esteja infectada. Contudo, o volume e a concentração de constituintes variam durante o dia. O volume por alimentação aumenta no final da tarde e no início da noite. O nitrogênio atinge o pico no final da tarde. As concentrações de gordura atingem o pico pela manhã e são mais baixas à noite. Os níveis de lactose permanecem razoavelmente constantes.

O **colostro**, a secreção pré-leite, é uma secreção alcalina amarelada que pode estar presente nos últimos meses de gravidez e nos primeiros 2 a 3 dias depois do parto. Ele possui uma gravidade específica mais alta (1,040-1,060); rico em proteína, vitamina A, imunoglobulina e componentes de sódio e cloreto; e com menos carboidrato, potássio e gordura mais baixo do que o leite das mamas maduro. O colostro tem uma ação laxante normal e é um alimento primário natural ideal.

Íons e água passam a membrana da célula alveolar em ambas as direções. O leite humano difere do leite de muitas outras espécies por ter uma concentração mais baixa de íons monovalentes e uma concentração mais alta de lactose. A fase adequada do leite é isosmótica com o plasma; assim, quanto mais alta for a lactose, menor é a concentração de íon. A razão de potássio/sódio é 3:1 no leite e no líquido intracelular mamário. Como o leite contém aproximadamente 87% de água e a lactose é o principal solúvel osmoticamente ativo, a produção de leite é amplamente determinada pela produção de lactose.

► Significância imunológica do leite humano

O sistema imune secretor do neonato e as respostas celulares são imaturas. Em particular, as respostas de IgM e a IgA são insatisfatórias e a imunidade celular fica prejudicada por vários meses. A transferência materna de imunoglobulinas através do leite materno fornece suporte para o desenvolvimento do sistema imune do bebê e dessa forma intensifica a defesa neonatal

contra a infecção. Todas as classes de imunoglobulinas são encontradas no leite, mas a IgA constitui 90% das imunoglobulinas no colostro e leite humano. A produção de imunoglobulinas pelas mamas é máxima na primeira semana de vida e declina a partir daí à medida que a produção de proteínas específicas do leite aumenta. Os anticorpos lácteos contra as bactérias entéricas e seus produtos antigênicos são em grande parte da classe IgA. Os anticorpos lácteos IgG e IgA fornecem imunidade humoral sistêmica de curto prazo e entérica de longo prazo ao neonato amamentado no peito. A atividade do vírus da antipoliomielite IgA presente nos bebês amamentados indica que ocorreu pelo menos alguma transferência de anticorpos lácteos para o soro. Contudo, os anticorpos lácteos maternos são sistemicamente absorvidos pelos bebês humanos por um período de tempo muito restrito após o nascimento. A proteção duradoura contra bactérias entéricas patogênicas é fornecida pela absorção de IgA lácteo para a mucosa intestinal. Além de fornecer imunidade passiva, há evidência de que as imunoglobulinas lácteas podem modular a imunocompetência do neonato, porém os mecanismos exatos não foram descritos. Por exemplo, a secreção de IgA na saliva de bebês amamentados é aumentada em comparação de controles administrados por mamadeira.

O leite humano é altamente anti-infeccioso, contendo mais de 4.000 células/mm³, a maioria das quais é de leucócitos. A contagem de células total é ainda mais alta no colostro. No leite humano, os leucócitos são células predominantemente mononucleares e macrófagos. Os linfócitos T e B estão presentes. Durante a infecção materna, os linfócitos específicos do antígeno podem migrar para a mucosa das mamas ou produzir imunoglobulinas, ambas as quais são cruciais na luta contra a infecção. Imunoglobulinas totalmente funcionais estão presentes, primariamente como IgA, IgG e IgM. A IgA secretora polimérica é facilmente transportada sobre a membrana mucosa das mamas, bloqueando os receptores da mucosa de agentes infecciosos.

Os elementos no leite humano além das imunoglobulinas e das células têm valor profilático contra infecções. A diferença acentuada entre a flora intestinal de bebês amamentados e de bebês alimentados na mamadeira deve-se ao carboidrato contendo nitrogênio dialisável (fator bifidus) que sustenta o crescimento do *Lactobacillus bifidus* em bebês amamentados no peito. As fezes de bebês alimentados na mamadeira é mais alcalina e contém predominantemente organismos coliformes e *Bacteroides* spp. O *L. bifidus* inibe o crescimento de *Shigella* spp, *Escherichia coli* e levedura. O leite humano também contém um fator antimicrobiano não específico, lisozima (uma enzima termoes-tável, ácidoes-tável que divide os peptidoglicanos de bactérias) e um "fator de resistência" que protege o bebê contra a infecção por estafilococo. A lactoferrina, um quelante de ferro, exerce um forte efeito bacteriostático sobre os estafilococos e *E. coli* privando os organismos de ferro. Os dois componentes C3 e C4 de complemento e antitoxinas para neutralizar a *Vibrio cholerae* são encontrados no leite humano. A proteína ligadora de proteína B12 não saturada no leite torna a vitamina indisponível para utilização por *E. coli* e *Bacteroides*. Por fim, o interferon no leite pode fornecer ainda outro fator anti-infeccioso não específico.

O leite humano também pode ter valor profilático em alergias alimentares na infância. Durante o período neonatal, a

permeabilidade do intestino delgado a macromoléculas aumenta. A IgA secretora no colostro e no leite materno reduz a absorção de macromoléculas estranhas até a capacidade secretora de IgA endógena da lâmina própria intestinal e dos linfonodos do recém-nascido desenvolverem-se, o que ocorre com 2 a 3 meses de idade. A proteína do leite de vaca pode ser altamente alérgica ao bebê predisposto pela hereditariedade. A introdução de fórmulas sem leite de vaca tem reduzido consideravelmente a incidência de alergia láctea. Assim, estudos comparativos sobre a incidência da alergia, infecções bacterianas e virais, diarreia grave, enterocolite necrosante, tuberculose e meningite neonatal em bebês amamentados no peito e na mamadeira sustentam o conceito de que o leite materno exerce uma função protetora.

► Vantagens e desvantagens da amamentação

A. Para a mãe

1. Vantagens — A amamentação é conveniente, econômica e emocionalmente satisfatória para a maioria das mulheres. Ela ajuda a contrair o útero e acelera o processo de involução uterina no período pós-parto, incluindo uma diminuição na perda sanguínea materna. Ela promove o elo entre mãe-bebê e a autoconfiança. A motilidade e a absorção gastrointestinal materna são melhoradas. Os ciclos ovulatórios são retardados com a amamentação exclusiva. De acordo com estudos epidemiológicos, a amamentação pode ajudar a proteger contra o câncer pré-menopausa e o câncer ovariano. O American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda que a amamentação exclusiva seja prolongada até que o bebê tenha pelo menos seis meses de idade.

2. Desvantagens — A amamentação regular restringe as atividades e pode ser tomado por algumas mães como uma inconveniência. Gêmeos podem ser amamentados com sucesso, mas poucas mulheres são preparadas para as primeiras semanas de lactação quase contínua. A cesariana pode precisar de modificações nas rotinas de amamentação precoce. Dificuldades como sensibilidade dos mamilos e mastite podem se desenvolver. Comparadas às mulheres que não amamentam, as que amamentam têm uma diminuição significativa (média 6,5%) no conteúdo ósseo mineral em seis meses de pós-parto, mas há uma remineralização de “compensação” após o desmame. Existem algumas contraindicações absolutas à amamentação (ver Desvantagens e contraindicações para o Bebê).

B. Para o bebê

1. Vantagens — O leite materno é digestível, de composição ideal, disponível na temperatura correta e no momento apropriado, e livre de contaminação bacteriana. Bebês amamentados no peito têm uma diminuição na incidência dos seguintes problemas: diarreia, infecção do trato respiratório inferior, otite média, pneumonia, infecções do trato urinário, enterocolite necrosante, infecção bacteriana invasiva e morte súbita infantil.

Bebês amamentados no peito podem ter diminuição do risco de desenvolver diabetes dependente de insulina, doença de Crohn, colite ulcerativa, linfoma e doenças alérgicas posteriormente na vida. Eles também têm menor probabilidade de se tornarem obesos posteriormente na vida. A sucção promove o elo mãe-bebê. O desenvolvimento cognitivo e a inteligência podem ser melhorados.

2. Desvantagens e contraindicações — Contraindicações absolutas à amamentação incluem o uso de drogas ilícitas ou excesso de álcool; vírus da leucemia humana de células T do tipo 1; câncer de mama; infecção das mamas por herpes simples ativo; tuberculose pulmonar ativa ou vírus linfotrófico humano de células T do tipo I ou II positivo na mãe; galactosemia no bebê e ingestão materna de agentes quimioterápicos contra o câncer, isótopos radioativos diagnósticos ou terapêuticos recentes ou exposição recente a materiais radioativos. Precauções específicas para medicações individuais devem ser revistas ao prescrever fármacos às mulheres lactantes. A infecção por HIV nos Estados Unidos também é uma contraindicação à amamentação porque isso tem sido reconhecido como um modo de transmissão de HIV. A amamentação pode trazer um risco adicional de transmissão vertical (aproximadamente 15%) acima do presente nos períodos de anteparto e intraparto. O risco de transmissão de HIV por meio do leite materno é substancialmente mais elevado entre mulheres que ficam infectadas durante o período de lactação pós-parto. A maioria das mães nos países desenvolvidos que tem conhecimento de sua soropositividade opta por não amamentar; nos países em desenvolvimento onde a lactação é crucial à sobrevivência do bebê, a amamentação é recomendada mesmo entre mães infectadas por HIV.

A amamentação não é contraindicada para mães que são positivas para o antígeno de superfície da hepatite B ou mães que são infectadas com o vírus da hepatite C (anticorpo de vírus de hepatite C positivo ou vírus RNA positivo no sangue). A presença de febre ou soropositividade para a exposição crônica ao citomegalovírus (CMV) também são contraindicações à amamentação. Deve-se ter cuidado com bebês com peso baixo no nascimento em que o risco potencial de transmissão deve ser ponderado com o benefício nutricional. O congelamento e a pasteurização podem diminuir a carga viral do CMV no leite materno.

O leite materno de uma mãe com fibrose cística é alto em sódio e coloca o bebê em risco de hipernatremia. Uma mulher com varicela clinicamente infecciosa deve ser isolada do bebê e não deve amamentar nem dar a mamadeira. Uma vez que o bebê tenha recebido imunoglobulina para varicela zóster e que não existam lesões cutâneas nas mamas da mãe, ela pode extrair o leite para seu bebê. Um pequeno número de bebês amamentados saudáveis desenvolvem hiperbilirrubinemia não conjugada (às vezes excedendo 20 mg/dL) durante as primeiras semanas de vida devido à atividade inibidora da glicorunil transferase do leite materno. O inibidor pode ser pregnanediol, embora o aumento da atividade de lipase láctea e ácidos graxos livres sejam provavelmente os fatores cruciais.

A amamentação geralmente não é possível para bebês fracos, doentes ou prematuros extremos, ou para bebês com fenda

palatina, atresia das coanas ou fenilcetonúria. É prática comum em muitos berçários alimentar bebês prematuros com leite humano fresco coletado de suas mães ou processado de doadores. O efeito de processamento e armazenagem sobre a persistência de agentes virais não é bem estudado. A transmissão do CMV por meio do leite materno tem sido documentada e pode significar um perigo significativo para bebês pré-termo. Recomenda-se que bebês pré-termo soronegativos recebam leite apenas de doadores soronegativos. Como os anticorpos maternos estão presentes no leite da mama, um bebê a termo saudável pode ter melhores resultados se amamentado.

A amamentação não é contraindicada nas mulheres que se submeteram ao aumento das mamas com implantes. Muitas mulheres com implantes nos seios amamentam com sucesso, mas a mamoplastia redutora envolvendo autotransplante de mamilo corta os ductos lactíferos e impede a amamentação. A taxa de sucesso da amamentação diminui aproximadamente 25% e a necessidade de suplemento com fórmula aumenta 19% nas mulheres após o aumento das mamas. Quando a sensação no mamilo é perdida como resultado da cirurgia nas mamas, a amamentação não é possível. Outros fatores pós-operatórios, como dor nas mamas, contratura capsular e pressão sobre as mamas proveniente do implante, podem comprometer a capacidade de uma mulher para amamentação exclusiva. Por fim, a preocupação psicológica de que a amamentação pode comprometer os resultados de uma cirurgia cosmética pode interferir com as tentativas de amamentação.

► Princípios e técnicas de amamentação

Na ausência de complicações médicas ou anatômicas, o momento da primeira alimentação e a frequência e a duração das alimentações subsequentes determinam em grande parte o resultado da amamentação. Bebês e mães que são capazes de iniciar a amamentação em 1 a 2 horas do parto obtêm melhores resultados do que aqueles cujas interações iniciais são postergadas por várias horas. A lactação é estabelecida com mais sucesso se o bebê permanecer com a mãe e ela puder alimentar em intervalos adequados durante todo o período das primeiras 24 horas de vida. A alimentação inicial deve durar 5 minutos em cada mama de modo a condicionar o reflexo de saída. A princípio, a frequência de alimentação pode ser bem irregular (8 a 10 vezes/dia), mas após 1 a 2 semanas um padrão bem regular de 4 a 6 horas ocorrerá.

Quando o leite “vem” abruptamente no terceiro ou quarto dia de pós-parto, há um período inicial de desconforto causado por aumento vascular e edema das mamas. O bebê não se alimenta muito desenvolvendo pressão negativa intermitente comparado com um agarrar rítmico da aréola; o bebê “trabalha” o leite em sua boca. Pouca força é requerida na alimentação porque os reservatórios das mamas podem ser esvaziados e novamente preenchidos sem sucção. Mães que amamentam observam uma sensação de extração e apertamento dentro das mamas no início da sucção após o aumento inicial das mamas desaparecer. Elas ficam, assim, conscientes do reflexo de saída de leite, que pode mesmo levar o leite a jorrar ou a escorrer.

Algumas mulheres ficam muito emocionadas quando o assunto é amamentação e algumas são quase dominadas pelo medo de serem incapazes de cuidar de seus bebês deste modo. Todavia, se os profissionais forem atentos e pacientes, uma mulher que deseja amamentar geralmente o fará. Os profissionais devem certificar-se de que o bebê “se agarra” (na verdade sobre) ao mamilo e à aréola de modo que se alimente adequadamente sem causar dor para a mãe.

O bebê deve ser amamentado nas duas mamas a cada alimentação, porque o enchimento excessivo das mamas é o principal impedimento à manutenção da secreção de leite. Amamentar em uma mama a cada alimentação inibe o reflexo que é provocado simultaneamente nas duas mamas. Assim, amamentar alternando as mamas de uma alimentação para a outra pode aumentar o desconforto por causa do aumento e redução da produção de leite. É interessante para a mãe ser ensinada a esvaziar as mamas após cada alimentação; um bebê sonolento pode não ter executado tal ação. O uso de fórmulas suplementares ou outro tipo de alimentação durante as primeiras 6 a 8 semanas de amamentação pode interferir na lactação e deve ser evitado exceto quando absolutamente necessário. A introdução de um mamilo artificial, que requer um mecanismo de sucção diferente, enfraquecerá o reflexo de sucção requerido para amamentação. Alguns grupos, como a La Leche League, recomendam que outros líquidos sejam administrados via colher ou conta-gotas em vez da mamadeira.

Ao preparar-se para a amamentação, a mãe deve (1) lavar suas mãos com água e sabão, (2) limpar os mamilos e mamas com água e (3) assumir uma posição confortável, preferivelmente em uma cadeira de balanço ou de encosto reto com o bebê e a mãe próximos, peito com peito. Se a mãe for incapaz de sentar para amamentar seu bebê em razão de suturas dolorosas do períneo, ela pode sentir-se mais confortável deitada de lado. Uma posição alternativa é a do futebol (em forma de ninho). Uma mulher com grandes mamas pendentes pode achar difícil manejar as duas mamas e o bebê. Se este deitar sobre um travesseiro, a mãe terá as duas mãos livres para guiar o mamilo.

Cada bebê se amamenta de forma diferente; contudo, o seguinte procedimento é, em geral, bem-sucedido:

1. Permitir que o recém-nascido normal se alimente em cada mama conforme demanda ou aproximadamente a cada 3 a 4 horas, 5 minutos por mama por alimentação no primeiro dia. Nos próximos dias, aumente gradualmente o tempo de alimentação para iniciar o reflexo de saída, não excedendo 10 a 15 minutos por mama. A sucção por mais de 15 minutos pode causar maceração e rachadura dos mamilos, levando, assim, à mastite.
2. A estimulação da bochecha ou ângulo lateral da boca do bebê deve precipitar uma volta reflexa ao mamilo e abertura da boca. O bebê é levado firmemente ao encontro da mama e o mamilo e a aréola são colocados na boca atingindo a linha mamilo-aréola. A pressão levemente negativa prende a teta no lugar e o leite é obtido com um movimento peristáltico da língua. A compressão da área periareolar e a extração de uma pequena quantidade de colostro ou leite para o bebê provar pode estimulá-lo a amamentar.

3. Tentar manter o bebê acordado movendo-o ou dando palmadinhas, mas não estalar seus pés, brincar com a mandíbula, empurrar sua cabeça ou pressionar suas bochechas.
4. Antes de remover o bebê das mamas, abrir gentilmente sua boca erguendo a borda externa do lábio superior para interromper a sucção.

Após a amamentação, limpar gentilmente os mamilos com água e então secá-los.

► Produção de leite

Os prodigiosos requerimentos de energia para lactação são satisfeitos pela mobilização de elementos dos tecidos maternos e da ingestão alimentar. Estoques de gordura fisiológica estocados durante a gravidez são mobilizados durante a lactação, e o retorno ao peso e à aparência pré-gestacional é promovido. Uma variedade de estudos sugere que uma lactante deva aumentar sua ingestão alimentar normal em cerca de 500 kcal/dia, mas ingestões de 2.000 a 2.300 calorias são suficientes para a lactante. Os aumentos alimentares diários recomendados para a lactação são 20 g de proteína; um aumento de 20% em todas as vitaminas e minerais com exceção do ácido fólico, que deve ser aumentado em 50%; e um aumento de 33% em cálcio, fósforo e magnésio. Não há evidência de que o aumento da ingestão de líquidos aumentará o volume de leite. A restrição de líquido também tem pouco efeito porque a produção de urina diminuirá em preferência à produção de leite.

Com a amamentação, a produção média de leite no segundo dia de pós-parto é de aproximadamente 120 mL. A quantidade aumenta para cerca de 180 mL no terceiro dia de pós-parto e chega até 240 mL no quarto dia. Com o tempo, a produção de leite atinge cerca de 300 mL por dia.

Uma boa regra geral para calcular a produção de leite para um determinado dia na semana após o parto é multiplicar o número do dia pós-parto por 60. Isso confere o número aproximado de mililitros de leite recolhidos naquele período de 24 horas.

Se tudo sair bem, a produção sustentada de leite será atingida pela maioria das pacientes após 10 a 14 dias. Uma produção de 120 a 180 mL por alimentação é comum por volta do fim da segunda semana. Quando a secreção livre tiver sido estabelecida, aumentos acentuados são possíveis.

A diminuição inicial da produção de leite muitas vezes deve-se à incapacidade de esvaziar as mamas em virtude de fracos esforços por parte do bebê ou de procedimentos de amamentação ineficazes, problemas emocionais, como aversão à amamentação, ou complicações clínicas, como mastite, doença sistêmica debilitadora ou síndrome de Sheehan. A diminuição tardia de produção de leite resulta de alimentações complementares extremamente generosas de fórmula, problemas emocionais ou de outro tipo e gravidez.

O repouso adequado é essencial para a lactação bem-sucedida. Às vezes é difícil garantir uma produção de leite adequada se a mãe estiver trabalhando fora de casa. Se não for possível reorganizar o horário de amamentação para encaixar com a carga horária do trabalho ou vice-versa, pode ser necessário esvaziar as mamas, manualmente ou com bomba de sucção. A produção

de leite pode ser estimada pesando o bebê antes e depois da alimentação. Se tiver ocorrido um movimento intestinal durante a amamentação, o bebê deve ser pesado antes que as fraldas sejam substituídas.

Pode ser necessário substituir a amamentação no peito por mamadeira se o suprimento materno continuar a ser insuficiente (menos de 50% das necessidades do bebê) após três semanas de esforço, se as lesões nos mamilos ou nas mamas forem graves o suficiente para impedir a sucção ou se a mãe estiver grávida ou gravemente (física e mental) doente. A alimentação em mamas com quantidade inadequada de leite pode ser melhorada com o *Lact-Aid Nursing Trainer* (Lact-Aid International, Athens, TN), um dispositivo que fornece uma fonte suplementar de leite via tubo capilar plástico colocado ao lado da mama e sugado simultaneamente com o mamilo. Sacolas plásticas descartáveis servem como reservatórios, e o leite suplementar é aquecido mantendo a sacola próxima da mãe. O *Lact-Aid* de suplementação também tem sido usado para ajudar a amamentar bebês prematuros e para restabelecer a lactação após o desmame prematuro devido à doença. O sucesso de longo prazo da amamentação é aumentado por um sistema de suporte doméstico de consultas pós-natais por profissionais de saúde ou voluntários experientes.

► Distúrbios da lactação

A. Mamilos dolorosos

A sensibilidade dos mamilos, um sintoma comum durante os primeiros dias de amamentação, geralmente inicia quando o bebê começa a sugar. Tão logo o leite começa a fluir, a sensibilidade do mamilo geralmente diminui. Se os tecidos maternos estiveram extraordinariamente sensíveis, calor seco pode ser útil entre as alimentações. Proteções para os mamilos podem ser usadas apenas como último recurso porque elas interferem na sucção normal. Proteções de vidro ou plástico com mamilos de borracha são preferíveis a proteções compostas inteiramente de borracha.

As fissuras nos mamilos causam dor intensa e impedem a saída normal do leite. A infecção local ao redor da fissura pode levar à mastite. A aplicação de vitamina A e pomada de lanolina hidratada, que não tem que ser removida, é com frequência eficaz. Para promover a cicatrização, os seguintes passos são recomendados. Aplicar calor seco por 20 minutos, quatro vezes/dia com uma lâmpada de 60 watts mantida a uma distância de 45 cm do mamilo. Conduzir a expressão manual pré-alimentação. Começar a alimentar no lado oposto da fissura com a outra mama exposta ao ar para permitir que a saída inicial ocorra sem traumas. Aplicar o leite humano ordenhado aos mamilos e deixá-lo secar entre as alimentações. Se necessário, usar um protetor de mamilo enquanto amamenta e tomar ibuprofeno ou acetaminofeno com ou sem codeína logo após a amamentação. Em raras ocasiões, pode ser necessário interromper temporariamente a amamentação no lado afetado e esvaziar a mama manualmente ou bombeando com cuidado. A almofada de hidrogel comercialmente disponível é outra alternativa para tratar do mamilo doloroso. Ela é projetada para

ser usada dentro do sutiã de modo a prevenir e aliviar mamilos dolorosos, rachados ou com sangramento, e contribui para o processo de cicatrização. A almofada de hidrogel possui baixo conteúdo de água e alto de glicerina, o que fornece umidade natural à área sem causar maceração cutânea. Estudos recentes têm mostrado que pela retenção do nível de umidade natural interna da pele o trauma no mamilo melhora com maior rapidez.

Uma causa de mamilos dolorosos graves crônicos sem achados físicos notáveis é a infecção por *cândida*. O pronto alívio é fornecido por creme de nistatina. A infecção oral ou dermatite das fraldas ou vaginite materna por *cândida* também devem ser tratadas.

B. Aumento

O aumento das mamas ocorre na primeira semana de pós-parto e é causado por congestão vascular e acúmulo de leite. A vascularidade e o edema aumentam no segundo dia após o parto e a aréola ou mama pode ficar engorgitadas. A massagem nas mamas pré-parto e a amamentação em pequenos intervalos ajudam a prevenir o engorgitamento nestas pacientes. Quando a aréola está aumentada, o mamilo está ocluído e o agarrar adequado da aréola pelo bebê não é possível. Com o engorgitamento moderadamente grave, as mamas ficam firmes e aquecidas e os lóbulos podem ser palpáveis como massas dolorosas, irregulares. Considerável desconforto e muitas vezes uma leve febre podem ser esperados.

Casos brandos podem ser aliviados pelo acetaminofeno ou por outros analgésicos, compressas frias e expressão parcial do leite antes da amamentação. Nos casos graves, a paciente deve esvaziar manualmente as mamas ou com uma bomba elétrica. Tratamentos alternativos para o engorgitamento das mamas incluem acupuntura, folhas de repolho, compressas de gel frias, tratamentos farmacológicos e ultrassonografia, mas nenhum deles se provou superior para o alívio dos sintomas.

C. Mastite

A mastite ocorre com mais frequência em pacientes primíparas que amamentam e geralmente é causada pelo *Staphylococcus aureus* coagulase positiva. A febre alta nunca deve ser atribuída ao simples engorgitamento das mamas isolado. A inflamação da mama raramente começa antes do quinto dia de pós-parto. Com mais frequência, os sintomas de lóbulo eritematoso doloroso em um quadrante externo da mama são observados durante a segunda ou terceira semana do puerpério. A inflamação pode ocorrer com o desmame quando o fluxo de leite é interrompido, ou a mãe que amamenta pode adquirir a infecção durante sua estadia hospitalar e então transmiti-la ao bebê. A demonstração de bactérias revestidas de anticorpos no leite indica a presença de mastite infecciosa. Muitos bebês abrigam uma infecção e, por sua vez, infectam as mamas da mãe durante a amamentação. Deve-se suspeitar de infecção estreptocócica neonatal se a mastite for recorrente ou bilateral.

A infecção pode ser limitada à região subareolar, mas envolve com mais frequência um ducto lactífero obstruído e o

parênquima mamário circundante. Se a celulite não for adequadamente tratada, pode ocorrer o desenvolvimento de um abscesso mamário. Quando apenas a mastite está presente, é melhor prevenir a estase de leite com a amamentação continuada ou pelo uso de uma bomba para as mamas; aplicar calor local, fornecer um sutiã bem encaixado e instituir um tratamento com antibióticos adequado. Cefalosporinas, meticilina de sódio, dicloxacilina de sódio são os antibióticos de escolha para combater as bactérias produtora de penicilinase.

A presença de edema depressível sobre a área inflamada e qualquer grau de flutuação sugere formação de abscesso. É necessário fazer uma incisão e abrir as áreas loculadas e providenciar uma ampla drenagem. Embora as técnicas de amamentação corretas e a alternância das mamas possam diminuir a formação de rachadura no mamilo e na mastite, não há atualmente evidência suficiente para mostrar a efetividade de qualquer uma das intervenções, incluindo educação sobre amamentação, tratamentos farmacológicos e terapias alternativas, a respeito da ocorrência de mastite.

D. Complicações variadas

Uma galactocoele, ou cisto de retenção de leite, é causada pelo bloqueio de um ducto lácteo. Ela geralmente se resolverá com compressas quentes e o prosseguimento da amamentação. Às vezes o bebê rejeitará uma ou ambas as mamas. Alimentos sólidos como feijões, repolhos, nabos, brócolis, cebolas, alho e rúbarbo podem causar aversão ao leite ou cólica neonatal. Uma causa comum de problemas com a amamentação é o cansaço materno.

► Inibição e supressão da lactação

Apesar do recente aumento na amamentação nos países ocidentais, muitas mulheres não podem ou não amamentar e outras não terão sucesso em sua tentativa. A inibição da lactação é desejável também no evento de uma morte fetal ou neonatal.

O método mais antigo e mais simples de supressão da lactação é parar de amamentar, evitar a estimulação do mamilo, abster-se de ordenhar ou bombear o leite e usar um sutiã de apoio. Analgésicos também são úteis. As pacientes se queixarão de engorgitamento nas mamas (45%), dor (45%) e das mamas vazando (55%). Embora as mamas se tornem consideravelmente maiores e a paciente possa sentir desconforto, o leite coletado no sistema ductal suprimirá sua produção e ocorrerá a absorção. Após aproximadamente 2 a 3 dias, o aumento começará a retroceder e a paciente ficará confortável novamente. A supressão médica da lactação com estrogênios e bromocriptina não é mais recomendada em razão do efeito colateral indesejado e de complicações clínicas.

American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Aids. Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus in the United States (RE9542). *Pediatrics* 2003;112:1196. PMID: 14595069.

American Academy of Pediatrics Policy Statement. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496. PMID: 15687461.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Breastfeeding: Maternal and Infant Aspects*. ACOG Clinical Review Volume 12, issue 1. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Breastfeeding: Maternal and Infant Aspects*. ACOG Committee Opinion Nº 361. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007. PMID: 17267864.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (eds). *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Crepinsek MA, Crowe L, Michener K, et al. Interventions for preventing mastitis after childbirth. *Cochrane Database Syst Ver* 2010;8:CD007239. PMID: 20687084.

Cruz N, Korchin L. Breastfeeding after augmentation mammoplasty with saline implants. *Ann Plastic Surg* 2010;64: 530–533. PMID: 20354430.

Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496. PMID: 15687461.

Reshi P, Lone IM. Human immunodeficiency virus and pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:781. PMID: 20035338.

11

Imagem em obstetrícia

Simi Gupta, MD
Ashley S. Roman, MD, MPH

A tecnologia para imagem na obstetrícia tem avançado bastante na última década, mas o propósito permanece o mesmo: avaliar a anatomia e o bem-estar do feto e da mãe. A modalidade primária de imagem na obstetrícia é a ultrassonografia bidimensional (2D), porque é segura e amplamente disponível. A ultrassonografia tridimensional e de 4D (3D/4D) e imagem por ressonância magnética (RM) também estão sendo usados em determinadas situações para aumentar as técnicas de imagem, mas o custo destas modalidades limita seu uso difundido. Por fim, exames de tomografia computadorizada (TC) têm utilidade limitada devido a aspectos de segurança, mas podem ser necessários na avaliação de certas condições maternas.

IMAGEM POR ULTRASSONOGRAFIA

A avaliação por ultrassonografia usa ondas de som a uma frequência maior do que aquela que o ouvido humano pode ouvir (mais de 20.000 ciclos por segundo ou Hertz [Hz]) para obter imagens. Um exame por ultrassonografia é executado em tempo real com imagens ou vídeos armazenados para revisão. As sondas de ultrassonografia contêm um transdutor que cria ondas de ultrassonografia em diferentes frequências. Transdutores de frequência mais alta fornecem uma melhor resolução, mas têm menor penetração tecidual, enquanto os transdutores de frequência baixa têm resolução mais baixa, mas melhor penetração tecidual.

Na obstetrícia e na ginecologia, a imagem por ultrassonografia geralmente é feita em uma de duas maneiras: com uma sonda transvaginal ou sonda transabdominal. A escolha por qual sonda usar geralmente depende da estrutura de interesse e sua distância da sonda. Por exemplo, a imagem da cérvix ou de uma gestação no início é geralmente melhor obtida com uma sonda transvaginal, enquanto a avaliação do feto no terceiro trimestre de gravidez é melhor realizada com uma imagem transabdominal.

A ultrassonografia durante a gravidez quando feita por indicação médica é considerada segura. Não existem efeitos nocivos documentados para o feto por conta da ultrassonografia diagnóstica. As ondas de ultrassonografia, contudo, são uma forma de energia e mostraram elevar a temperatura tecidual com alta produção de energia ou exposição prolongada. Para

minimizar este risco, recomenda-se que a produção de energia, medida pelo índice mecânico, seja mantida a menos de 1,0 e que a ultrassonografia seja usada apenas para propósitos diagnósticos (i.e., não para fins de entretenimento). A imagem do feto pode ser dividida em avaliações de ultrassonografia no primeiro trimestre e avaliações no segundo e terceiro trimestres. Em cada trimestre, os objetivos e a capacidade de avaliar a anatomia fetal diferem.

▶ Exame de ultrassonografia de primeiro trimestre

Existe uma série de indicações para executar a ultrassonografia de primeiro trimestre. Elas incluem confirmação de uma gravidez intrauterina, avaliação da dor pélvica e sangramento vaginal, estimativa da idade gestacional, confirmação da viabilidade, avaliação do número de gestações, rastreamento genético, avaliação da anatomia básica e avaliação de anomalias do útero e dos anexos e patologia.

Em primeiro lugar, uma ultrassonografia de primeiro trimestre pode ser usada para confirmar o início da gravidez pela documentação da localização de um saco gestacional e da presença ou ausência de um saco vitelino e polo fetal. Contudo, deve-se ter cuidado em determinar a localização de uma gravidez com base unicamente na presença de um saco gestacional porque às vezes uma coleta de líquido intrauterino pode ser um pseudossaco gestacional proveniente de uma gravidez ectópica e não um saco gestacional normal. Verificar o Capítulo 13 para uma abordagem mais detalhada do uso da ultrassonografia para avaliar a gravidez ectópica.

Uma ultrassonografia no primeiro trimestre pode também ser usada para determinar a idade gestacional e a viabilidade de uma gravidez pela presença ou ausência de atividade cardíaca. A idade gestacional deve ser determinada medindo o comprimento do polo fetal. Se não houver presença de polo fetal, a idade gestacional pode ser estimada medindo o diâmetro médio do saco gestacional. Para avaliar a viabilidade, a atividade cardíaca deve ser observada por ultrassonografia transvaginal quando o polo fetal medir 4 a 5 mm, o que corresponde a uma idade gestacional de 6,0 a 6,5 semanas. Usando a ultrassonografia transabdominal, a atividade cardíaca deve ser observada quando o polo

Quadro 11-1 Diretrizes para avaliação de uma gravidez anormal

Tipo de imagem	Achados sugestivos de gravidez anormal
Ultrassonografia transabdominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falha em detectar uma borda decidual dupla com um DMS é de 10 mm ou maior. 2. Falha em detectar a vesícula vitelina quando o DMS é de 20 mm ou maior. 3. Falha em detectar um embrião com atividade cardíaca quando o DMS é de 25 mm ou maior.
Ultrassonografia transvaginal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falha em detectar a vesícula vitelina quando o DMS é de 8 mm ou maior. 2. Falha em detectar atividade cardíaca quando o DMS é de 16 mm ou maior.

DMS, diâmetro médio do saco.

fetal corresponder a uma idade gestacional de oito semanas. O Quadro 11-1 inclui algumas diretrizes para avaliação de uma gravidez anormal. Contudo, há exceções às diretrizes, assim uma ultrassonografia de acompanhamento pode ser considerada de modo a não terminar uma gravidez normal.

O primeiro trimestre também é o melhor momento para determinar o número de gestações e para avaliar a corionicidade e amnionicidade de gestações múltiplas. Uma ultrassonografia será capaz de mostrar o número de sacos gestacionais, número de vesículas vitelinas e o número de polos fetais com atividade cardíaca. Em casos de gestações múltiplas, uma ultrassonografia também mostrará a localização da placenta ou das placentas, o número de vesículas vitelinas e a presença ou ausência de uma membrana ou membranas divisoras. Em gestações monocoriônicas-monoamnióticas, não haverá membrana divisora entre os fetos e haverá um saco vitelino simples (Fig. 11-1).



▲ **Figura 11-1** Gestação gemelar monocoriônica monoamniótica com 10 semanas de gestação. Observe a falta de uma membrana divisora e a proximidade dos fetos. Um saco vitelino simples também foi observado.



▲ **Figura 11-2** Gestação gemelar monocoriônica diamniótica com nove semanas de gestação. Observe o âmnio fino circundando cada feto e os dois sacos vitelinos, ambos característicos da gestação gemelar monocoriônica diamniótica nesta idade gestacional precoce.

As gestações diamnióticas, monocoriônicas no início do primeiro trimestre são caracterizadas por um córion simples com dois sacos vitelinos visualizados. Em muitos casos, o âmnio pode não estar visível até aproximadamente oito semanas de gestação, tempo no qual sacos amnióticos finos podem ser vistos circundando cada embrião (Fig. 11-2). Por volta de 10 semanas, gestações monocoriônicas-diamnióticas são caracterizadas pelo sinal T na ultrassonografia, que representa uma placenta simples com dois âmnios. Isso está em contraste com as gestações dicoriônicas-diamnióticas, que mostrarão duas placentas separadas ou mostram o sinal de lambda clássico ou "twin peak" se houver placentas fundidas (Fig. 11-3). Gêmeos unidos também podem ser diagnosticados durante o primeiro trimestre com base nos achados de ultrassonografia demonstrando um âmnio, córion e saco vitelino simples e dois polos fetais que estão fundidos (Fig. 11-4).



▲ **Figura 11-3** Gestação gemelar dicoriônica diamniótica com oito semanas de gestação. Observe a espessa membrana divisora e o "sinal de lambda" em formato de cunha, a área no topo da imagem, que representa a junção das duas placentas.



▲ **Figura 11-4** Gestação gemelar unida com nove semanas de gestação. Observe as duas cabeças fetais e a aparente fusão no tórax e no abdome. Nesta imagem, há também um âmnio e um córion simples identificados.

Nos últimos 20 anos, extensas pesquisas têm mostrado que a ultrassonografia de primeiro trimestre também pode ser usada como teste de rastreamento para a síndrome de Down, trissomia 18 e trissomia 13. Isso é executado medindo-se a translucência nucal, ou área de líquido que se acumula por trás do pescoço fetal (Fig. 11-5). A combinação desta medida com a β -gonadotrofina coriônica humana materna e níveis de proteína-A plasmática associada à gravidez fornece um risco específico da paciente que esta pode usar para determinar se deseja o teste definitivo para anormalidades cromossômicas fetais com amostra de vilosidade



▲ **Figura 11-5** Medida da translucência nucal fetal a 12 semanas de gestação. A translucência nucal se refere ao espaço ecolucente por debaixo da pele nas costas do pescoço. Neste caso, a medida da translucência nucal estava normal. Nesta figura, observe também que o osso nasal é representado. Ele é visto como uma linha abaixo e paralela à pele que é de ecogenicidade igual ou maior do que a pele.

coriônica ou uma amniocentese. Mais recentemente, a pesquisa tem mostrado que, pela incorporação da presença ou ausência de osso nasal na ultrassonografia no algoritmo, a taxa de detecção para a síndrome de Down no primeiro trimestre é de 94%, com uma taxa de falso-positivo de 5%. Algumas instituições também procuram a impedância do fluxo no ducto venoso e insuficiência tricúspide como marcadores de anormalidades genéticas precoces na gravidez.

Por fim, com melhoras na tecnologia de ultrassonografia e a implementação de rastreamento do primeiro trimestre para aneuploidia, mais atenção está sendo dada à revisão anatômica fetal no primeiro trimestre. Embora não existam diretrizes oficiais sobre o que constitui uma revisão anatômica fetal no primeiro trimestre, é possível avaliar o cérebro fetal, coluna, estômago, bexiga, rins, inserção do cordão abdominal e extremidades durante esse período. A revisão anatômica no primeiro trimestre atualmente pode detectar uma série de anomalias fetais e, certamente, à medida que a experiência prossegue aumentando, o número e o tipo de anomalias detectadas também aumentarão. Contudo, existem muitas estruturas que não podem ser adequadamente avaliadas no primeiro trimestre, e existem várias anomalias fetais que não se manifestam na ultrassonografia até o final da gravidez. Portanto, uma ultrassonografia adicional é recomendada no segundo trimestre.

▶ Exame de ultrassonografia no segundo e terceiro trimestres

No segundo e terceiro trimestres, a ultrassonografia transvaginal e transabdominal pode ser usada para rastrear anormalidades fetais cromossômicas e não cromossômicas, crescimento fetal, bem-estar fetal, situação e apresentação fetal, anomalias placentárias e insuficiência cervical. Além disso, ela pode ser usada para avaliar a idade gestacional, número de gestações e a viabilidade se uma ultrassonografia de primeiro trimestre foi executada.

A. Anatomia

A avaliação da anatomia fetal recomendada nas diretrizes atuais pode ser adequadamente avaliada de modo transabdominal após cerca de 18 semanas de gestação e detecta aproximadamente 70% das principais anomalias anatômicas. Contudo, a maior parte da anatomia pode ser observada já em 16 semanas de modo transabdominal ou mesmo em até 14 semanas de modo transvaginal. Se uma paciente irá se submeter a uma ultrassonografia de segundo trimestre simples para avaliar a anatomia fetal básica, esta deve ser feita após a 18ª semana de gestação. Isso é feito com a compreensão de que ela pode precisar ter que se submeter a uma ultrassonografia de acompanhamento após 20 semanas se uma imagem adicional do cérebro e/ou do coração for recomendada. Algumas estruturas que não são requeridas nas diretrizes atuais, mas que podem ser avaliadas (p.ex., corpo caloso no cérebro), não podem ser vistas com confiança até aproximadamente 20 semanas de gestação. Portanto, alguns especialistas recomendam duas ultrassonografias da anatomia durante a gravidez; a primeira pode ser feita em aproximadamente 14 a 16 semanas de gestação para permitir um diagnóstico inicial das principais malformações estruturais e a segunda após

Quadro 11-2 Diretrizes AIUM para a ultrassonografia anatômica fetal

Cabeça, rosto e pescoço	Cerebelo Plexo coroide Cisterna magna Ventrículos cerebrais laterais Foixe em linha média Cavo do septo pelúcido Lábio superior Prega nuchal
Tórax	Visão de quatro câmaras do coração Vias de saída dos grandes vasos do coração se acessível
Abdome	Estômago Rins Bexiga Inserção do cordão umbilical (abdome fetal) Número de vasos do cordão umbilical
Coluna	Cervical, torácica, lombar e sacral
Extremidades	Pernas e braços, presença ou ausência
Sexo	Clinicamente indicado apenas na gestação múltipla

20 semanas de gestação para otimizar a avaliação do coração e do cérebro. O Quadro 11-2 inclui uma diretriz para estruturas fetais que devem ser avaliadas durante uma ultrassonografia da anatomia de segundo trimestre.

A ultrassonografia de segundo trimestre também pode ser usada como um sonograma genético, porque anomalias estruturais maiores que podem ser observadas são muitas vezes associadas com uma anomalia cromossômica. Os fetos com trissomia 13 e trissomia 18 têm anomalias estruturais maiores que são identificáveis pela ultrassonografia em mais de 80% dos casos. Contudo, fetos com síndrome de Down têm anomalias maiores identificáveis na ultrassonografia em apenas 25% dos casos. Estas incluem certas anomalias cardíacas, atresia do duodeno e ventriculomegalia. A ultrassonografia pode também detectar marcadores “qualitativos”, que são variações na anatomia normal que em geral não são clinicamente significativas mas que podem estar associadas com aneuploidia. Os marcadores qualitativos para a síndrome de Down incluem comprimento do úmero ou fêmur curto, pielectasia renal, focos intracardíacos ecogênicos, ventriculomegalia ou ecogenicidade intestinal. De acordo com estudos clínicos, se a ultrassonografia não revelar nenhum marcador qualitativo, o risco de síndrome de Down é reduzido em aproximadamente 50 a 80%. Um sonograma genético de segundo trimestre, contudo, não elimina a possibilidade de síndrome de Down.

B. Crescimento

A ultrassonografia no segundo e terceiro trimestres também pode ser usada para avaliar o crescimento fetal. As medidas do diâmetro biparietal, circunferência da cabeça, circunferência abdominal

ou diâmetro abdominal médio e comprimento da diáfise femoral podem ser calculadas para determinar o peso fetal. Este peso fetal estimado pode ser comparado aos pesos fetais estimados nos nomogramas publicados em cada idade gestacional para avaliar o crescimento do feto. As indicações para um exame de crescimento fetal incluem medida da altura uterina menor do que o esperado com base na idade gestacional, incapacidade de medir a altura uterina devido a fibroide ou à obesidade materna, gestações múltiplas ou complicações maternas ou fetais da gravidez que são associadas à restrição do crescimento fetal.

O propósito da execução de exames de crescimento fetal é identificar as anormalidades de crescimento fetal (i.e., restrição do crescimento fetal e macrosomia). A restrição do crescimento intrauterino geralmente é definida como uma idade gestacional estimada menor que 10%. Ela pode ser associada com anormalias cromossômicas e não cromossômicas, infecção, insuficiência placentária. A identificação destes fetos é importante porque a restrição de crescimento está associada com morte fetal, e aumentar a vigilância dos fetos com crescimento restrito pode diminuir este risco. A macrosomia pode ser definida como um peso fetal estimado maior do que 4.000 ou 4.500 g. A identificação destes fetos pode ser útil devido à associação de macrosomia com hemorragia pós-parto, cesariana e distócia de ombro. Contudo, a ultrassonografia não é uma estimativa perfeita do crescimento fetal. A taxa de erro pode ser tão alta quanto 15 a 20% dependendo da idade gestacional e de certas características maternas como biotipo e tecido cicatrizado abdominal. Também, se as ultrassonografias para o crescimento são feitas com uma frequência maior que a cada duas semanas, a margem de erro pode ser muito grande para determinar se o crescimento apropriado ocorreu (ver Capítulo 16 sobre Crescimento Fetal Desproporcional para mais detalhes).

C. Avaliação do bem-estar fetal

O propósito da ultrassonografia para a inspeção fetal é identificar fetos que correm risco de morte intrauterina ou morbidade grave. De modo ideal, isso permite intervenções como parto prematuro para prevenir estas complicações. As pacientes que podem se beneficiar da inspeção fetal incluem aquelas com queixas como diminuição dos movimentos fetais, que carregam fetos com restrição de crescimento intrauterino ou com complicações clínicas ou fetais que os coloque em risco de morte intrauterina ou morbidade grave. Os dois principais métodos de inspeção fetal são perfil biofísico ou perfil biofísico modificado e ultrassonografia com Doppler.

1. Perfil biofísico — O perfil biofísico (PBF) foi primeiro introduzido em 1980. Ele consiste no uso de quatro parâmetros de ultrassonografia e um teste de não estresse para designar um escore que confere ao feto o risco de hipóxia ou morte intrauterina. O Quadro 11-3 mostra o escore do PBF fetal. Um escore de oito ou 10 (de um possível escore de 10) é considerado normal. Um escore de seis é considerado ambíguo, e um escore de quatro ou menos é considerado anormal. Oligoidrâmnio, independentemente do escore composto, autoriza uma avaliação adicional.

O PBF modificado consiste em executar um teste de não estresse com apenas uma avaliação do volume de líquido amniótico enquanto medido pelo índice de líquido amniótico (ILA).

Quadro 11-3 Parâmetros do perfil biofísico

Variável	Dois pontos
Teste de não estresse	Reativo
Movimentos de respiração fetal	Um ou mais episódios de movimentos de respiração rítmica durante 30 segundos ou mais
Movimento fetal	Três ou mais movimentos de membro ou corporais discretos em 30 minutos
Tônus fetal	Um ou mais episódios de extensão de uma extremidade fetal com retorno à flexão, ou abertura ou fechamento de uma mão
Volume de líquido amniótico	Um bolsão vertical máximo simples de 2 cm ou mais

O ILA é calculado pela divisão do útero em quatro quadrantes e medindo o bolsão vertical máximo de líquido amniótico em cada quadrante. A teoria para isso é baseada na ideia de que o teste de não estresse é uma medida de condição fetal de curto prazo e o ILA é uma medida de condição fetal de longo prazo. O ILA pode medir a condição de longo termo porque a disfunção placentária pode causar perfusão renal diminuída, que pode levar ao oligoi-drâmnio. Se o teste de não estresse não é reativo ou o índice de líquido amniótico é menor do que 5 cm, o teste é considerado não reativo. A taxa de natimortalidade em uma semana de teste para um PBF normal ou PBF modificado é de aproximadamente 0,6 a 0,8 por 1.000, conferindo um valor preditivo negativo de mais de 99% para os dois testes. O risco de desfecho de gravidez adverso enquanto correlacionado com o escore do PBF é mostrado no Quadro 11-4.

2. Avaliação por Doppler fetal — A ultrassonografia com Doppler está surgindo como um novo método para avaliar o bem-estar fetal. Christian Doppler primeiro descreveu o efeito Doppler na década de 1800 como uma maneira de descrever a variação na frequência de uma luz ou onda de som à medida que a fonte desta onda se move a partir de um ponto fixo. Na medicina, a ultrassonografia com Doppler é usada como uma medida de velocidade na qual o sangue se move dentro de um vaso. Os três Dopplers arteriais fetais mais comuns são medidos na artéria umbilical, artéria cerebral média e artéria uterina, enquanto o Doppler venoso fetal mais comum é medido no ducto venoso. Os Dopplers da artéria umbilical são um reflexo da circulação placentária. À medida que a doença começa a afetar a placenta e aumenta a resistência dentro da placenta, o fluxo diastólico final na artéria umbilical começa a diminuir e por fim se torna ausente ou mesmo revertido.

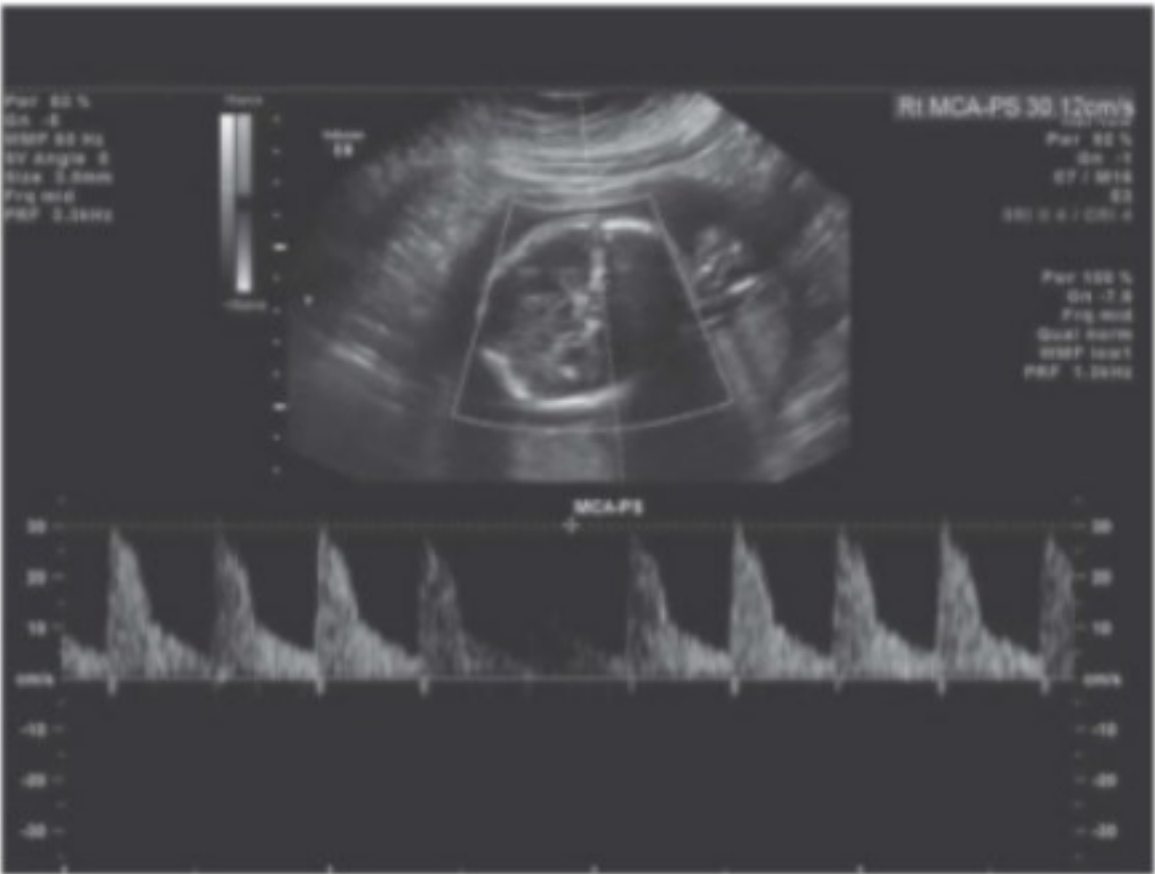
Os Dopplers da artéria cerebral média trabalham em um princípio diferente (Fig. 11-6). Na presença de hipoxemia fetal, o fluxo sanguíneo é redistribuído ao cérebro, conhecido como mecanismo de centralização. Como resultado, na piora do estado da doença, o fluxo sanguíneo aumenta na artéria cerebral média. Esta medida pode ser usada para avaliação geral do bem-

Quadro 11-4 Interpretação de um perfil biofísico

Escore	Risco percentual de pH do sangue venoso umbilical < 7,25	Risco de morte fetal em 1 semana (por 1.000)
10/10	0	0,565
8/10 (VLA normal)	0	0,565
8/8 (TNE não feito)	0	0,565
8/10 (VLA diminuído)	5-10	20-30
6/10 (VLA normal)	0	50
6/10 (VLA diminuído)	> 10	> 50
4/10 (VLA normal)	36	115
4/10 (VLA diminuído)	> 36	> 115
2/10 (VLA normal)	73	220
0	100	550

VLA, volume de líquido amniótico; TNE, teste de não estresse (Dados de Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 26:557-577).

estar fetal bem como uma avaliação para anemia fetal. Por fim, o Doppler no ducto venoso reflete a obediência cardíaca e a pós-carga cardíaca, que pode aumentar com os estados de doença que afetam a placenta. Portanto, a avaliação da forma de onda do ducto venoso pode ser usada para avaliar o bem-estar fetal.



▲ **Figura 11-6** Dopplers da artéria cerebral média para rastrear anemia fetal. O Doppler colorido é usado para identificar o círculo de Willis. Os compassos de calibres de Doppler são colocados no terço proximal da artéria cerebral média a um ângulo de 0° (i.e., a linha pontilhada sobrepõe o comprimento da artéria cerebral média). O pico da velocidade sistólica é mensurado com a medição do pico das formas de onda.

D. Localização placentária

Além do feto, a ultrassonografia no segundo e terceiro trimestres pode ser usada para avaliar a placenta para anomalias placentárias. É padrão avaliar a localização placentária durante o exame de anatomia ou ultrassonografia do crescimento de terceiro trimestre, mas se houver sangramento vaginal, deve-se também avaliar o descolamento da placenta.

A placenta geralmente é descrita por sua localização, sua relação com o orifício interno e sua aparência. Especificamente, é importante avaliar a placenta para qualquer evidência de placenta prévia. A distância da borda inferior da placenta é medida em relação ao orifício cervical interno. Usando a ultrassonografia, a relação da placenta com a cérvix pode ser descrita com uma de três maneiras: prévia completa, prévia marginal e sem evidência de prévia. Se a placenta ou borda placentária cobre o orifício interno, ela é considerada uma placenta prévia completa. Uma placenta prévia marginal ocorre quando a borda placentária está dentro de 2 cm do orifício interno, mas não o cobre. Isso é clinicamente significativo porque uma placenta prévia está associada com sangramento vaginal antenatal e intraparto, e recomenda-se que as pacientes com placenta prévia submetam-se a cesariana para o parto de modo a diminuir o risco de ter hemorragia.

A placenta também pode ser avaliada pela presença da placenta acreta, que é mais comumente associada com cirurgia uterina anterior. A placenta acreta se refere a vilos trofoblásticos que penetram na decídua, mas não no miométrio e assim resultam em placenta anormalmente aderente. Outras anormalidades da inserção placentária incluem placenta increta, na qual os vilos trofoblásticos penetram o miométrio, e a placenta percreta, na qual os vilos trofoblásticos penetram o miométrio e a serosa uterina. Na ultrassonografia, pode haver suspeita de placenta acreta quando existem lacunas placentárias, afinamento do miométrio sobre a placenta e perda de espaço hipoeoico retroplacentário, entre outros achados. Clinicamente, isso é relevante porque uma placenta acreta pode prevenir o descolamento da placenta do útero após o parto do feto. A identificação antenatal da placenta acreta pode ser usada para garantir um parto planejado com os recursos apropriados, o que pode reduzir a morbidade e a mortalidade maternas.

Por fim, a ultrassonografia da placenta pode ser usada para avaliar sangramento vaginal na gestante. As causas mais preocupantes de sangramento vaginal de terceiro trimestre são placenta prévia e descolamento da placenta. Pode haver suspeita de placenta prévia no cenário clínico de sangramento vaginal indolor e, como observado anteriormente, pode ser diagnosticada por ultrassonografia. Muitas vezes há suspeita de descolamento da placenta quando há sangramento vaginal doloroso, mas a sensibilidade da ultrassonografia no diagnóstico do descolamento da placenta é baixa. A ultrassonografia pode somente visualizar a hemorragia em aproximadamente 50% dos casos de descolamento da placenta clínico.

► Avaliação materna

A ultrassonografia também é usada na gravidez para avaliar a patologia materna, como nos fibromas uterinos e cistos ou massas

ovarianas. Contudo, a imagem de certas estruturas maternas também tem implicações para desfechos obstétricos.

A. Avaliação cervical

A ultrassonografia pode ser usada para avaliar a cérvix na gestante, uma vez que a forma e o comprimento da cérvix se mostraram correlacionados ao parto pré-termo. A melhor maneira de avaliar a cérvix é usando ultrassonografia transvaginal. A medida mais clinicamente aplicável é aquela do comprimento cervical. Isto é a distância da cérvix fechada do orifício externo junto ao canal endocervical para a porção fechada mais interna da cérvix. Também é padrão registrar a presença ou ausência de tunelização ou abertura do orifício interno. Além disso, é importante que sejam gastos cerca de 3 a 5 minutos avaliando a cérvix devido ao potencial para mudanças dinâmicas. O menor comprimento cervical deve ser registrado e usado para manejo clínico.

As utilizações específicas das medidas de comprimento cervical estão evoluindo com rapidez, mas é importante entender alguns princípios básicos para o uso destas medidas. Um comprimento cervical normal mede entre 25 e 50 mm a partir da metade do segundo trimestre até o terceiro trimestre. Um comprimento cervical menor ou igual a 25 mm nestas idades gestacionais pode ser considerado anormal ou "curto". No terceiro trimestre, há um encurtamento fisiológico da cérvix, tornando mais difícil a distinção entre normal e anormal. Quanto mais cedo na gestação e mais curto for o comprimento cervical, mais alto será o risco de parto de pré-termo. No Quadro 11-5, é mostrado o risco de parto pré-termo por comprimento cervical em 24 semanas.

As medidas de comprimento cervical podem ser usadas no segundo trimestre em mulheres com risco baixo e alto para avaliar o risco de parto pré-termo. Existem agora muitos estudos avaliando diferentes opções de tratamento, como progesterona ou cerclagem, para ajudar a prevenir o parto pré-termo baseados no comprimento da cérvix. No final dos segundo e terceiro trimestres, o comprimento cervical também pode ser avaliado na paciente sintomática para ajudar a orientar a necessidade de hospitalização ou a administração de esteróides.

B. Avaliação materna com doppler

Os dopplers da artéria uterina são usados com base na teoria de que as arteríolas espirais das artérias uterinas estejam maximamente dilatadas para garantir o fluxo sanguíneo adequado ao útero. Estados piorados de doença estão associados com uma incisura em forma de onda e velocidade diastólica final baixa da circulação de alta impedância na artéria uterina. Houve uma série de estudos que avaliou os Dopplers da artéria uterina de primeiro e segundo trimestres como preditores de pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intrauterino. Os estudos têm mostrado que em combinação com análises séricas maternas anormais os Dopplers da artéria uterina têm uma alta sensibilidade para a previsão desses desfechos. A pesquisa adicional está ainda sendo conduzida para identificar com mais precisão quais pacientes rastrear e com qual combinação dos

Quadro 11-5 Sensibilidade, especificidade e valor preditivo do comprimento cervical em 24 semanas de gestação para parto pré-termo antes de 35 semanas de gestação

	Comprimento cervical ≤ 20 mm	Comprimento cervical ≤ 25 mm	Comprimento cervical ≤ 30 mm
Sensibilidade	23,0%	37,3%	54,0%
Especificidade	97,0%	92,2%	76,3%
Valor preditivo positivo	25,7%	17,8%	9,3%
Valor preditivo negativo	96,5%	97,0%	97,4%

(Dados modificados de Iams J, Goldenberg R, Meis P. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996;334:567-572).

Dopplers da artéria uterina e análises séricas. Atualmente, além do monitoramento próximo, o ácido acetilsalicílico é a única intervenção que se mostrou capaz de diminuir o risco de desenvolver estes desfechos adversos. Novamente, contudo, faz-se necessário uma pesquisa adicional para determinar quais pacientes se beneficiariam desta terapia.

de anomalia vista na ultrassonografia 2D, mas também ajuda a explicar achados aos pais. As Figuras 11-7 e 11-8 demonstram imagens 3D da face fetal. A Figura 11-7 representa uma face fetal normal, enquanto a Figura 11-8 demonstra um feto afetado por fissura labiopalatina unilateral. Além disso, a ultrassonografia 4D pode ser usada para avaliar as anomalias fetais que podem afetar o movimento fetal.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin 101: Ultrasonography in pregnancy. Washington, DC: ACOG; 2009.

American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice Guideline for the Performance of Obstetrics Ultrasound Examinations. October 1, 2007. <http://www.aium.org/publications/guidelines/obstetric.pdf>. Accessed July 22, 2011.

Lovgren T, Dugoff L, Galan H. Uterine artery Doppler and prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:888-898. PMID: 21048456.

Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:557-577. PMID: 10587955.

Nicolaides K. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:7-15. PMID: 21210475.

Shipp T, Benacerraf B. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002;22:296-307. PMID: 11981910.

Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, et al. Challenges in the diagnosis of non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:90-102. PMID: 21210483.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin 101: Ultrasonography in pregnancy. Washington, DC: ACOG; 2009.

American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice Guideline for the Performance of Obstetrics Ultrasound Examinations. October 1, 2007. <http://www.aium.org/publications/guidelines/obstetric.pdf>. Accessed July 22, 2011.

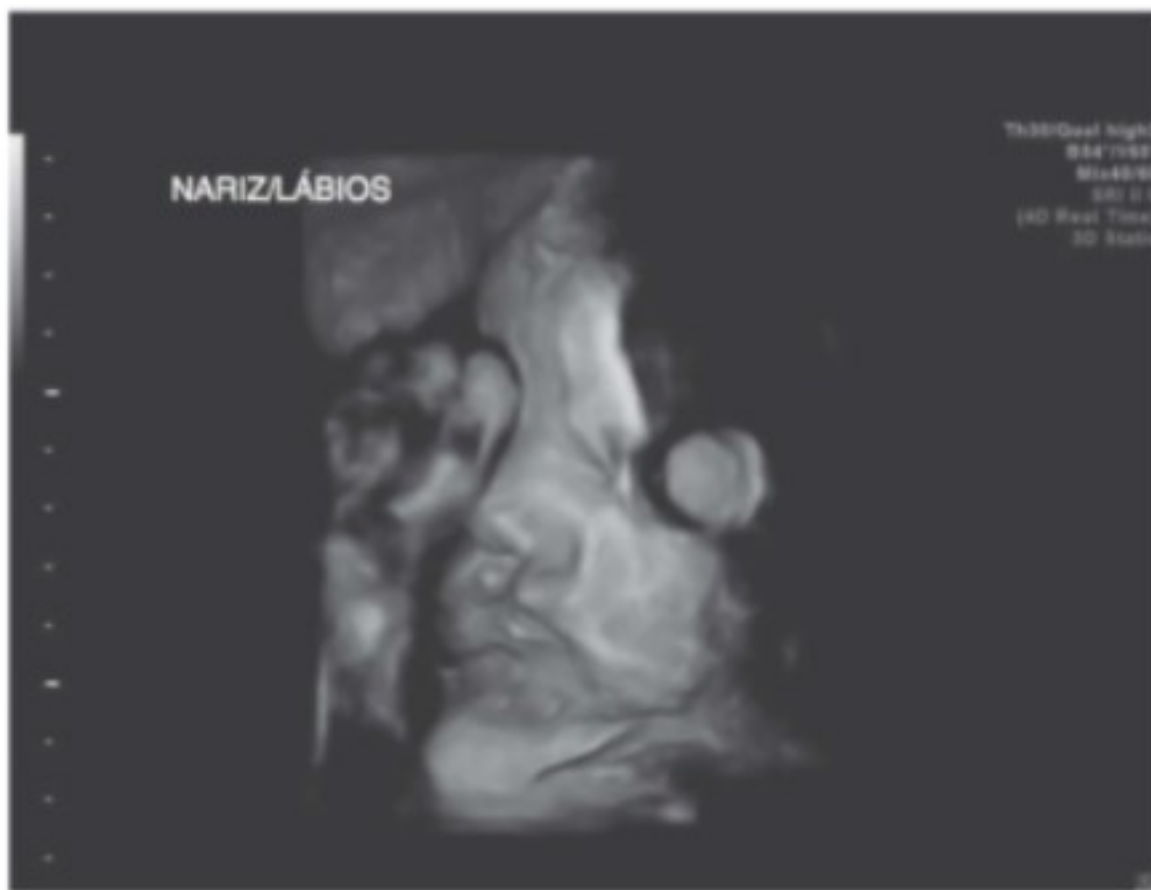
Duckelman A, Kalache K. Three-dimensional ultrasound in evaluating the fetus. *Prenat Diagn* 2010;30:631-638. PMID: 20572112.

ULTRASSONOGRAFIA 3D/4D

Até agora, a discussão da imagem na obstetrícia tem estado limitada à ultrassonografia 2D. Contudo, à medida que a tecnologia melhora, os usos clínicos da ultrassonografia 3D e 4D começaram a ser avaliados. Os benefícios da ultrassonografia 3D incluem melhora na avaliação das anomalias fetais, a capacidade de armazenar informação para a reavaliação em um momento posterior ou por um clínico diferente e a melhora do elo materno-fetal. As anomalias fetais específicas que foram estudadas com 3D incluem a face, esqueleto, neuroanatomia e coração fetal. A ultrassonografia 3D não apenas ajuda a confirmar uma suspeita



▲ **Figura 11-7** Imagem de ultrassonografia 3D da face fetal normal em 29 semanas de gestação. Observe o contorno suave, intacto do lábio superior e a simetria das narinas.



▲ **Figura 11-8** Imagem de ultrassonografia 3D da face fetal afetada por fissura labiopalatina unilateral em 35 semanas de gestação. Observe o defeito unilateral no contorno do lábio superior.

IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Embora a ultrassonografia seja a modalidade de imagem primária usada na obstetrícia, a RM pode ser benéfica em certos casos. No segundo trimestre, a obtenção ou determinação de um diagnóstico é geralmente o propósito da RM, enquanto no terceiro trimestre, o planejamento do parto é o objetivo. A neuroanatomia fetal anormal, especificamente ventriculomegalia, é a indicação mais comum para uma RM fetal. A RM tem se

mostrado alterando o diagnóstico ou melhorando a precisão do diagnóstico em até 50% dos estudos realizados para suspeita de anomalias no sistema nervoso central. A RM também pode ser usada para avaliar outras anomalias fetais, como anomalias genitourinárias, gastrintestinais, cardíacas e musculoesqueléticas. Por exemplo, as anomalias genitourinárias estão muitas vezes associadas com oligoidrâmnio, que pode afetar a qualidade da imagem da ultrassonografia. A RM, por outro lado, não é dependente do tecido circundante, então ela pode ser benéfica nestes casos. Além da imagem fetal, a RM também se mostrou útil na avaliação da placenta. Em casos de suspeita de placenta acreta, increta e percreta, nos quais os achados de ultrassonografias são ambíguos ou uma placenta posterior limita a avaliação da ultrassonografia, a RM pode ser usada para diagnosticar com mais precisão a suspeita de anormalidade.

Por fim, embora a segurança da ultrassonografia na obstetrícia tenha sido bem estabelecida, a segurança da RM é algumas vezes questionada. Não houve estudos ligando a RM a quaisquer efeitos teratogênicos sobre o feto. Contudo, o uso de gadolínio não é recomendado durante a gravidez. Embora estudos limitados não tenham mostrado qualquer efeito adverso sobre o feto, tem-se mostrado que o gadolínio cruza a barreira placentária e pode ter uma meia-vida longa no compartimento fetal. Por estas razões, ele não deve ser usado a menos que o potencial benefício supere o potencial risco do perigo fetal desconhecido.

Bardo D, Ayetekin O. Magnetic resonance imaging for evaluation of the fetus and the placenta. *Amer J Perinatol* 2008;25:591-599. PMID: 18988323.

Chen M, Coakley F, Kaimal A, et al. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;112 (2, Part 1): 334-340. PMID: 18669732.

Avaliação da gravidez de risco

Shobha H. Mehta, MD
Robert J. Sokol, MD

12



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Uma história detalhada para revelar os fatores de risco específicos.
- ▶ Um exame físico materno detalhado para identificar ou excluir fatores de risco.
- ▶ Rastreamento laboratorial materno rotineiro para distúrbios comuns.
- ▶ Avaliações laboratoriais maternas especiais para distúrbios sugeridos por qualquer processo de avaliação.
- ▶ Avaliação fetal detalhada por uma gama de técnicas sobre todo o curso da gravidez.

RESUMO

A gravidez de alto risco é amplamente definida como aquela na qual a mãe, o feto ou recém-nascido corre, ou possivelmente pode correr, risco aumentado de morbidade e mortalidade antes, durante ou após o parto. Os fatores que podem levar a esse aumento no risco incluem saúde materna, anormalidades obstétricas e morte fetal. O Quadro 12-1 fornece um resumo de algumas das principais categorias que compreendem uma gravidez de alto risco.

O propósito deste capítulo é realçar os aspectos básicos e essenciais das modalidades diagnósticas disponíveis para a determinação de gestações de risco que podem ser usados na prática de uma maneira racional.

A incidência de gravidez de alto risco varia de acordo com os critérios usados para defini-la. Muitos fatores estão envolvidos, e os efeitos de qualquer determinado fator diferem de paciente para paciente. Os desfechos podem incluir mortalidade da mãe e/ou feto/neonato. As principais causas de morte materna incluem doença tromboembólica, doença hipertensiva, hemorragia, infecção e gravidez ectópica. As principais causas de mortalidade infantil (morte a partir do nascimento

até 1 ano de idade) são malformações congênitas e condições relacionadas à prematuridade. Embora exista uma variação na definição dependendo da fonte, uma morte perinatal é aquela que ocorre em qualquer momento após 28 semanas de gestação até os primeiros sete dias após o parto. A taxa de mortalidade perinatal é o número de mortes perinatais por 1.000 nascidos vivos. O nascimento prematuro é a principal causa de morbidade perinatal e mortalidade neonatal.

Na avaliação de gestações para determinar o risco, vários conceitos-chave podem oferecer um grande esclarecimento. A reprodução humana é um complexo processo social, bioquímico e fisiológico que não é assim tão bem-sucedido como uma vez foi imaginado. Aproximadamente metade de todas as concepções é perdida antes que a gravidez seja sequer reconhecida. Outras 15 a 20% são perdidas no primeiro trimestre. Deste último grupo, mais da metade tem cariótipos anormais e desafia as metodologias atuais para a prevenção da perda. Contudo, muitas outras causas de perda reprodutiva são suscetíveis ao diagnóstico e ao tratamento. Neste capítulo abordaremos as indicações e justificativas para o cuidado anteparto e manejo intraparto.

CUIDADO DE PRÉ-CONCEPÇÃO

A avaliação e o aconselhamento de pré-concepção de mulheres em idade fértil tem ganho crescente aceitação como um importante componente da saúde da mulher. O cuidado fornecido no planejamento familiar e em centros de ginecologia proporciona uma oportunidade potencial para maximizar os benefícios à saúde materna e fetal antes da concepção. Aspectos de consequência potencial para a gravidez como problemas clínicos, estilo de vida (p.ex., abuso de substâncias, peso, exercício) ou aspectos genéticos devem ser investigados, e intervenções devem ser aconselhadas antes da gravidez. As recomendações específicas incluem ácido fólico para prevenção de defeitos no tubo neural fetal (0,4 mg/d), controle restrito do açúcar no sangue das mulheres diabéticas, manejo geral de quaisquer problemas clínicos na mãe, evitar medicações teratogênicas conhecidas e a interrupção do hábito de fumar.

Quadro 12-1 Principais categorias de gestações de alto risco

Fetal
Anomalias estruturais
Anormalidades cromossômicas
Síndromes genéticas
Gestações múltiplas
Infecção
Materno-fetal
Trabalho de parto pré-termo
Ruptura prematura das membranas pré-termo
Insuficiência cervical
Natimortalidade
Restrição de crescimento intrauterino
Anomalias da placentação
Pré-eclâmpsia
Pós-datismo
Materna
Diabetes
Hipertensão crônica
Cardíaca
Tireoide
Infecção

PERÍODO PRÉ-NATAL**► Rastreamento inicial**

A consulta pré-natal inicial é importante na avaliação do risco durante a gestação e deve ocorrer o mais cedo possível na gravidez, preferencialmente no primeiro trimestre. A informação de vital importância inclui história clínica e obstétrica maternas, exame físico e achados laboratoriais chave.

A. Idade materna

Os extremos da idade materna aumentam os riscos de morbidade e mortalidade materna ou fetal. As adolescentes correm risco aumentado de pré-eclâmpsia eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e má nutrição materna.

As mulheres de idade mais avançada correm, no momento do parto, risco mais alto de pré-eclâmpsia, diabetes e obesidade, bem como outras condições clínicas. Um risco aumentado de cesariana, natimortalidade e placenta acreta é observado em mulheres com idade materna avançada.

O risco de aneuploidia fetal aumenta com o aumento da idade; contudo, o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), recomendou que a idade materna de 35 anos não seja mais usada como um ponto de corte para determinar a quem é oferecido o rastreamento e a quem é oferecido o teste invasivo. Ao contrário, o aconselhamento à paciente sobre as opções seguido por rastreamento do soro materno, ultrassonografia e/ou teste invasivo, dependendo de seus desejos, deve ocorrer.

B. Modalidade da concepção

É importante diferenciar gravidez espontânea daquela resultante de tecnologias de reprodução assistidas (TRA). O uso de TRA aumenta os riscos de mortalidade perinatal (natimortos e mortes neonatais precoces), gestação múltipla, parto pré-termo (simples e gemelar), anomalias congênitas e peso baixo no nascimento.

C. História médica passada

Muitos distúrbios clínicos podem complicar o curso da gravidez para a mãe e, assim, para o feto. É importante que estas doenças e sua gravidade sejam tratadas, se possível antes da concepção. Durante a gravidez, a paciente pode requerer manejo agressivo e consultas e testes adicionais para acompanhar o curso da doença, além de uma possível consulta ou manejo de um especialista de alto risco. O Quadro 12-2 lista alguns dos mais importantes distúrbios que podem complicar a gravidez.

D. História familiar

Uma história familiar detalhada é útil na determinação de qualquer risco aumentado de condições de doenças hereditárias (p.ex., Tay-Sachs, fibrose cística, anemia falciforme) que podem afetar a mãe ou o feto durante a gravidez ou o feto após o parto. Outros achados relevantes incluem história familiar de tromboembolismo, defeitos no nascimento (particularmente anomalias cardíacas) e história clínica de parentes em primeiro grau (em particular diabetes).

E. Base étnica

O rastreamento da população para certas doenças genéticas hereditárias não é custo-efetivo devido à raridade relativa destes genes na população geral. Contudo, muitas doenças genéticas afetam determinadas etnias em quantidades desproporcionais, permitindo o rastreamento custo-efetivo destes grupos particulares. O Quadro 12-3 lista várias doenças genéticas hereditárias comuns para as quais o rastreamento é possível. Ela inclui o grupo de risco bem como o método de rastreamento.

Quadro 12-2 Algumas doenças, distúrbios maternos e outras complicações da gravidez

Hipertensão crônica
Diabetes melito
Doença tromboembólica
Distúrbios da tireoide
Doença cardíaca
Doença renal
Doença pulmonar (asma, sarcoidose)
Distúrbios do tecido conectivo
Câncer materno
Epilepsia
Distúrbios sanguíneos (anemia, coagulopatia, hemoglobinopatia)
Distúrbios psiquiátricos

Quadro 12-3 Doenças genéticas hereditárias comuns

Doença	População em risco aumentado	Método de teste
α -talassemia	Chineses, sul-asiáticos, africanos	HC Eletroforese de hemoglobina Análise da mutação
β -talassemia	Chineses, sul-asiáticos, mediterrâneos, paquistaneses, bangladeshianos, naturais do oriente médio, africanos	HC Eletroforese de hemoglobina
Síndrome de Bloom	Judeus Asquenazes	Análise da mutação
Doença de Canavan	Judeus Asquenazes	Análise da mutação
Fibrose cística	Caucasianos norte-americanos de descendência europeia, Judeus Asquenazes	Análise da mutação
Disautonomia familiar	Judeus Asquenazes	Análise da mutação
Anemia de Fanconi	Judeus Asquenazes	Análise da mutação
Doença de Gaucher	Judeus Asquenazes	Análise da mutação
Doença de Niemann-Pick	Judeus Asquenazes	Análise da mutação
Anemia falciforme e outras hemoglobinopatias estruturais	Afro-americanos, africanos, hispânicos, mediterrâneos, naturais do oriente médio, índios caribenhos	HC Eletroforese de hemoglobina
Tay-Sachs	Judeus Asquenazes, franco-canadenses, <i>cajuns</i>	Enzima e análise da mutação

HC, hemograma completo.

F. História obstétrica passada

1. Aborto recorrente — Um diagnóstico de aborto recorrente é feito após três ou mais perdas consecutivas de uma gravidez antes de 20 semanas de gestação. O aborto recorrente é mais bem investigado antes que outra gravidez ocorra; a avaliação pode ser iniciada após duas perdas. Se a paciente estiver grávida no momento, todavia, o máximo possível de avaliação deve ser feito:

- Cariótipo do espécime do aborto
- Cariótipo parental
- Investigação para anomalias cervicais e uterinas
- Rastreamento para anormalidades hormonais (i.e., hipotireoidismo)
- Avaliação de doença infecciosa do trato genital

A associação entre trombofilias herdadas e perda gestacional recorrente é incerta; assim, o teste para esta situação não é atualmente recomendado no cenário clínico. O rastreamento para anticorpos antifosfolípidos (trombofilia adquirida) pode ser apropriado.

2. Natimorto ou morte neonatal prévia — Uma história de natimorto ou morte neonatal prévia deve desencadear uma investigação imediata independentemente das condições ou circunstâncias que cercam o evento. Se a morte foi o resultado de um evento não recorrente, como prolapso do cordão ou lesão traumática, então a gravidez atual tem um risco que se

aproxima do risco histórico. Contudo, o natimorto ou a morte neonatal podem sugerir uma anormalidade citogênica, síndrome de malformação estrutural ou hemorragia feto-materna. A revisão dos registros, incluindo autópsia, patologia placentária, e cariótipo se obtido, é vital. Assim como a perda fetal, a associação de natimortalidade inexplicável com trombofilias herdadas é incerta, e o teste não é recomendado, embora uma avaliação para trombofilia materna possa ser considerada com natimortalidade no cenário da trombose placentária grave ou infartos, restrição de crescimento fetal significativa ou na paciente com história de trombose.

3. Parto de pré-termo prévio — Uma história de parto pré-termo confere um risco aumentado de parto prematuro nas gestações subsequentes. Além disso, o risco de um parto pré-termo subsequente aumenta à medida que o número de partos pré-termos anteriores aumenta, e o risco diminui com cada parto subsequente que não seja pré-termo. O risco de recorrência também aumenta à medida que a idade gestacional do parto pré-termo prévio diminui. Apesar da intensa investigação, a incidência de parto pré-termo tem aumentado levemente nos Estados Unidos, devido em grande parte à intervenção clínica que produz partos pré-termo induzidos. Oitenta e cinco por cento dos partos pré-termo ocorrem entre 32 e 36 + 6 semanas e carregam morbidade fetal ou neonatal mínima. Os 15% restantes de partos pré-termo, contudo, são responsáveis por quase todas as morbidades e mortalidades

perinatais. As causas comuns de morbidade perinatal em bebês prematuros incluem síndrome do desconforto respiratório agudo, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante, sepse, apneia, retinopatia da prematuridade e hiperbilirrubinemia. Os partos de pré-termo podem ser divididos em dois tipos: espontâneos e induzidos, com os partos de pré-termo induzidos causados por distúrbios clínicos ou obstétricos que colocam a mãe e/o feto em risco. Os fatores de risco clínicos mais vezes associados com o parto pré-termo espontâneo incluem história de parto pré-termo anterior, infecção do trato genital, raça não branca, gestação múltipla, sangramento no segundo trimestre e peso pré-gestacional baixo. Ensaios multicêntricos recentes têm mostrado que a progesterona na forma de caproato de 17 α -hidroprogesterona, administrado como injeções semanais de 250 mg iniciando no segundo trimestre, podem diminuir o risco de parto pré-termo em pacientes com uma história de parto pré-termo espontâneo anterior.

4. Aloimunização Rh ou incompatibilidade ABO — Todas as gestantes devem se submeter a um rastreamento de anticorpo na primeira consulta pré-natal. Aquelas pacientes que são Rh (D)-negativas sem evidência de aloimunização anti-D devem receber imunoglobulina Rh (D) (RhoGAM; Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, NY), 300 μ g em 28 semanas de gestação. As pacientes que são sensibilizadas para Rh (D) podem ser acompanhadas com títulos maternos e/ou amniocentese para tipagem sanguíneo fetal, seguida por amniocentese seriada para ΔOD_{450} ou medidas de pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média, bem como para amostra de sangue fetal via cordocentese.

5. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia prévia — A pré-eclâmpsia/eclâmpsia prévia aumenta o risco de hipertensão na gravidez atual, especialmente se a hipertensão crônica subjacente ou a doença renal estiverem presentes.

6. Bebê prévio com distúrbio genético ou anomalia congênita — Uma mulher com uma história prévia de um feto com anormalidade cromossômica é uma indicação frequente de teste citogênico, embora isso possa ser precedido por rastreamento de primeiro ou segundo trimestres e ultrassonografia (US) morfológica. A taxa de recorrência depende da anormalidade.

7. Exposição a teratôgeno — Um teratôgeno é qualquer substância, agente ou fator ambiental que tem um efeito adverso sobre o feto em desenvolvimento. Enquanto as malformações causadas por exposição a teratôgeno são relativamente raras, o conhecimento da exposição pode ajudar no diagnóstico e no manejo.

A. FÁRMACOS — Álcool, medicações anticonvulsivas (fenitoína, ácido valproico, etc.), lítio, mercúrio, talidomida, dietilestilbestrol (DES), varfarina, isotretinoína, etc.

B. AGENTES INFECCIOSOS — Citomegalovírus, *Listeria*, rubéola, toxoplasmose, varicela, *Mycoplasma*, etc.

C. RADIOTERAPIA — Acredita-se que a radioterapia diagnóstica médica que libera menos de 0,05 Gy (5 rad) para o feto não tem risco teratogênico.

Exame físico

O exame físico é importante não apenas durante a consulta inicial, mas também durante toda a gravidez. A coleta de informações de altura e peso maternos permite o cálculo do índice de massa corporal materno, útil na avaliação de risco para muitas anormalidades da gravidez. Além disso, o ganho de peso é acompanhado durante toda a gestação, também um parâmetro útil para vários fatores de risco na gravidez. Anormalidades dos sinais vitais podem levar ao diagnóstico de muitas complicações obstétricas. Febre, definida como uma temperatura de 38° ou mais, pode ser um sinal de corioamnionite. Sinais ou sintomas de corioamnionite devem ser avaliados e, se houver suspeita de corioamnionite, deve-se considerar amniocentese para microscopia e cultura. Dependendo da correlação clínica, o parto pode ser necessário. Taquicardia materna pode ser um sinal de infecção, anemia ou ambas. Taquicardia leve isolada (mais de 100 batimentos/min) deve ser avaliada e acompanhada, assim como as taquiarritmias maternas. A frequência cardíaca materna normalmente aumenta na gravidez. O padrão normal de leituras de pressão arterial materna é uma diminuição a partir da linha de base durante o primeiro trimestre, alcançando seu nadir no segundo trimestre e aumentando levemente no terceiro trimestre, embora não tão acima quanto os níveis na linha de base. Leituras repetidas de pressão arterial de 140/90 mmHg obtidas com intervalos de 6 horas devem ser consideradas evidência de pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional. Aumentos na pressão arterial sistólica e diastólica, embora não façam mais parte da definição, também podem ser uma indicação de desenvolvimento de doença hipertensiva relacionada à gravidez. O restante do exame físico deve ser realizado durante a consulta inicial e o exame focalizado durante cada consulta. Medidas da altura uterina e verificações dos batimentos cardíacos fetal também devem ser realizadas.

Exame de urina

Na primeira consulta pré-natal, uma urocultura de jato médio e sensibilidade deve ser realizada. Qualquer crescimento deve ser tratado com antibióticos apropriados. Em todas as consultas subsequentes, um teste de urina com fita reagente para rastrear proteína, glicose, esterase de leucócitos, sangue ou qualquer combinação de marcadores é útil para identificar pacientes com uma mudança na composição urinária basal.

Testes de rastreamento

Os testes de rastreamento durante a consulta inicial incluem teste para rubéola, reagina plasmática rápida, hepatite B, tipagem sanguínea, HIV, gonorreia e *Chlamydia*, e esfregaço de Papanicolaou.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. ACOG Bulletin No. 113. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2010.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for Fetal Chromosomal Anomalies. ACOG Practice Bulletin No. 77. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007 (Reaffirmed 2008).

- Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;363:1740-1747. PMID:20979474.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84. PMID:18177778.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red cell alloimmunization. Collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14. PMID: 10620643.
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2479-2485. PMID: 12802023.
- Mercer BM, Macpherson CA, Goldenberg RL, et al. Are women with recurrent spontaneous preterm births diferente from those without such history? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1176-1184. PMID: 16580328.
- Reddy UM. Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007;110:1151-1164. PMID: 17978132.
- Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103:1144-1153. PMID: 15172846.

MANEJO ANTEPARTO

► Teste genético

A. Rastreamento do primeiro trimestre

A translucência nugal, medida entre 11 e 13 + 6 semanas, combinada com β -gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) livre no soro materno e níveis de proteína A plasmática associada à gravidez, possuem sensibilidade de 87% para detecção de trissomia do 21, com uma taxa de 5% de falso-positivo. Na ausência de anormalidades cromossômicas, uma translucência nugal aumentada está associada com um risco aumentado de anormalidades cardíacas estruturais e displasias esqueléticas e assim por diante. Achados adicionais na ultrassonografia no primeiro trimestre, incluindo ausência de osso nasal e achados anormais no Doppler do ducto venoso, podem melhorar a taxa de detecção para aneuploidia, mas requerem um alto nível de habilidade sonográfica. Os pacientes com um resultado de rastreamento anormal podem realizar teste invasivo como amostra de vilosidades coriônicas para detecção mais acurada de aneuploidia fetal. A vantagem do rastreamento do primeiro trimestre (em oposição ao rastreamento materno do segundo trimestre, abordado adiante) é que ele permite detecção mais precoce de aneuploidia.

B. Rastreamento do soro materno no segundo trimestre

Frequentemente conhecido como o "rastreamento triplo", este teste inclui α -fetoproteína sérica materna (MSAFP), β -hCG e estriol. Em algumas instituições, apenas a MSAFP é utilizada, ao passo que, em outras, um quarto teste para inibina é incluído, tornando-o um "teste quádruplo". A utilidade desse rastreamento é sua capacidade de identificar gestações com risco aumentado para defeitos de tubo neural aberto, bem como para

determinadas anormalidades cromossômicas, especialmente a trissomia do 21 (sensibilidade de 70% para detecção de síndrome de Down). Esse teste é eficaz em 15 a 22 semanas de gestação e, portanto, pode identificar uma gravidez de risco a tempo de buscar diagnóstico mais definitivo, se desejado. É importante observar, contudo, que o rastreamento do soro materno não é um teste definitivo e deve ser acompanhado por teste invasivo (abordado mais adiante) para determinação de cariótipo.

O rastreamento de primeiro e de segundo trimestres não deve ser solicitado independentemente durante uma gravidez; essa abordagem leva a taxas falso-positivas inaceitavelmente altas para aneuploidia. Porém, foram desenvolvidas abordagens que permitem que os dois testes sejam usados em combinação para determinar o risco de aneuploidia. Uma abordagem desse tipo é o rastreamento de aneuploidia integrado, no qual uma avaliação de risco simples é calculada usando todas as seis análises após a conclusão dos dois testes. O rastreamento integrado tem uma taxa de detecção de síndrome de Down de 95%, com uma taxa de 5% de falso-positivo. Um obstáculo principal é a retenção de informação até o segundo trimestre, impedindo os benefícios do diagnóstico precoce e a amostra de vilo coriônico. Outra abordagem é o rastreamento sequencial passo a passo, que apresenta pacientes com resultados de avaliação de risco após conclusão do componente de primeiro trimestre e depois novamente após a coleta (extração) de sangue do segundo trimestre. Com esse teste, a taxa de detecção para síndrome de Down é de 95%, com uma taxa de falso-positivo de 5%. O rastreamento sequencial combinado é similar, mas pacientes com um risco muito baixo no primeiro trimestre não têm a análise do segundo trimestre realizada.

C. Rastreamento para portadores de doença genética

O rastreamento para anemia falciforme deve ser oferecido para indivíduos de descendência africana e afro-americana e àqueles da bacia mediterrânea, Oriente Médio e Índia. A eletroforese de hemoglobina é o teste definitivo para determinar o estado de portador de traço falciforme bem como outras hemoglobinopatias.

O rastreamento de portador de fibrose cística deve ser discutido com todos os pacientes. As taxas de portador, contudo, são mais altas em brancos, incluindo pais de descendentes de judeus da Europa oriental (ou Judeus Asquenazes). Além disso, a taxa de detecção de mutações conhecidas é mais alta nesses grupos e é mais baixa em outros grupos. Por exemplo, americanos asiáticos possuem uma taxa de portador de fibrose cística de um em 94, e a taxa de detecção de teste nessa população é de 49%. Orientações atuais recomendam oferecer informações sobre o teste para todos os grupos, mas aconselhar os grupos de baixo risco das limitações do teste.

Dada a maior prevalência de outras doenças genéticas recessivas entre indivíduos de descendência de Judeus Asquenazes, o rastreamento de portador deve ser oferecido para doença de Tay-Sachs, doença de Canavan e disautonomia familiar. O rastreamento também está disponível para mucopolidose IV, doença de Niemann-Pick tipo A, anemia de Fanconi do grupo C, síndrome de Bloom e doença de Gaucher e pode ser considerado nessa população.

► Detecção de trabalho de parto pré-termo

Muitas pacientes apresentam durante toda a gravidez sinais e sintomas de trabalho de parto pré-termo, especificamente contrações uterinas. Embora o custo de perder o trabalho de parto pré-termo verdadeiro seja alto, muitas pacientes não estão em verdadeiro trabalho de parto, e o custo financeiro do manejo agressivo dessas pacientes também é alto. O diagnóstico acurado de trabalho de parto pré-termo pode ser auxiliado por dois testes de rastreamento: medida do comprimento cervical e fibronectina fetal.

► Rastreamento de diabetes gestacional

Embora grupos de consenso recentes tenham recomendado rastreamento para diabetes gestacional com base nos fatores de risco, muitos estudos mostraram que isso é inadequado para detectar pacientes com rastreamento gestacional *versus* rastreamento universal.

O rastreamento de rotina consiste em realizar um teste de desafio de glicose entre 24 e 28 semanas. O teste consiste em uma carga de glicose oral de 50 g com um nível de glicose no plasma obtido exatamente 1 hora depois. Se o valor for 140 mg/dL ou mais, um teste de tolerância de glicose (TTG) mais específico deve ser realizado (o ponto de corte pode ser diminuído a 130 mg/dL para melhorar a sensibilidade). O TTG envolve obter um nível de glicose plasmático em jejum, dando uma carga de glicose oral de 100 g, então extraíndo os níveis de plasma em 1 hora, 2 horas e 3 horas após a carga de glicose. Um teste é considerado positivo para diabetes gestacional se dois de quatro valores estiverem elevados. Os limiares propostos por Carpenter e Coustan são atualmente favorecidos (jejum maior que 95 mg/dL, 1 hora maior que 180 mg/dL, 2 horas maior que 155 mg/dL, 3 horas maior que 140 mg/dL).

► Estreptococo do grupo B

O estreptococo do grupo B (SGB) coloniza assintomaticamente entre 10 e 30% das mulheres grávidas, mas a transmissão perinatal pode resultar em uma infecção neonatal potencialmente fatal. O protocolo para teste de SGB atual enfatiza a importância do rastreamento da cultura e tratamento sobre o rastreamento baseado no fator de risco. Por esta razão, as pacientes devem ser rastreadas com uma cultura retovaginal em 35 a 37 semanas. Se a cultura for positiva, as pacientes devem ser tratadas com antibióticos intraparto. A profilaxia com antibiótico intraparto tem mostrado diminuir o risco de transmissão de EGB perinatal. Se o resultado da cultura for desconhecido, as pacientes devem ser tratadas se estiverem com trabalho de parto pré-termo, com a ruptura das membranas maior ou igual a 18 horas, ou febre materna mais alta que 37,7° durante o trabalho de parto. Todas as pacientes com bacteriúria EGB durante a gravidez ou um neonato prévio com sepse por EGB devem ser tratadas com antibióticos intraparto.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for Fetal Chromosomal Anomalies. ACOG Practice Bulletin N° 77. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007.

Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes melito complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:857-868. PMID: 14551019.

Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 164-175. PMID: 18191687.

Wapner RJ, Jenkins TM, Khalek N. Prenatal diagnosis of congenital disorders. In: Creasy RK, Resnik R (eds): *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Preconception and Prenatal Carrier Screening for Genetic Diseases in Individuals of Eastern European Jewish Descent. ACOG Committee Opinion N° 442. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2009.

AVALIAÇÃO FETAL

Executada durante todos os trimestres, as técnicas usadas são diversas e a informação obtida varia de acordo com a qualidade da imagem, profundidade da informação e idade gestacional da gravidez.

► Ultrassonografia

A ultrassonografia (US) evoluiu continuamente nos últimos 30 anos com melhores equipamentos produzidos a cada ano. A ultrassonografia em tempo real permite uma imagem bidimensional (2D) para demonstrar a anatomia fetal, bem como características como peso fetal, movimento, volume de líquido amniótico e anomalias estruturais como miomas ou placenta prévia que podem afetar a gravidez. A ultrassonografia tridimensional permite o volume a ser determinado, criando uma imagem de aparência tridimensional na tela bidimensional, o que ajuda na identificação e no esclarecimento de certas anomalias anatômicas. Mais recentemente foram desenvolvidos aparelhos 4D, que produzem vídeo 3D em tempo real. À medida que os aparelhos se tornam mais tecnicamente avançados e os computadores que os rodam ficam mais rápidos, as imagens obtidas continuarão a melhorar e a expandir as fronteiras do diagnóstico pré-natal sonográfico.

A US diagnóstica é amplamente usada na avaliação da gravidez e do feto e oferece uma taxa de detecção de mais de 80% das anomalias em centros experimentados. Os benefícios e as limitações da US devem ser discutidos com todas as pacientes, e a decisão de executar uma US é conjunta entre o médico e a paciente.

Um exame de US **padrão** deve fornecer informação como viabilidade fetal, avaliação da idade gestacional, volume de líquido amniótico, localização da placenta, biometria fetal e uma revisão anatômica dos fetos. Um exame de US **limitado** é uma procura direcionada a um objetivo para suspeita de problema

American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns. ACOG Committee Opinion N° 279. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2002.

ou achado. Uma US limitada pode ser usada para orientação durante procedimentos como amniocentese ou versão externa cefálica, avaliação do bem-estar fetal ou documentação da apresentação ou localização placentária intraparto. Um exame de US **especializado** é executado quando há suspeita de anomalia com base na história, anormalidades biomecânicas ou resultados de exame limitado ou padrão. Outros exames especializados incluem Doppler fetal, perfil biofísico (PBF), ecocardiografia fetal e estudos biométricos adicionais.

A avaliação de US da anatomia fetal pode detectar anomalias estruturais maiores. Malformações amplas como anencefalia e hidrocefalia são comumente diagnosticadas e raramente perdidas; contudo, anomalias mais sutis como fissuras faciais, hérnias diafragmáticas e defeitos cardíacos são mais comumente relatadas como perdidas pela US. A história da anatomia fetal básica deve incluir visualização dos ventrículos cerebrais, visão de quatro câmaras do coração, exame da coluna, estômago, bexiga urinária, local de inserção do cordão umbilical e região renal. Qualquer indicação de uma anomalia deve ser seguida por um sonograma mais detalhado. Normalmente, a história anatômica fetal é executada em 17 a 20 semanas; contudo, há controvérsia sobre os benefícios potenciais de um sonograma precoce em 14 a 16 semanas usando a sonda transvaginal. O rastreamento inicial permite a detecção precoce de anomalias que estão quase sempre presentes por volta do segundo trimestre, bem como permite uma visualização mais detalhada da anatomia fetal usando transdutores vaginais de alta resolução.

► Rastreamento de aneuploidia

Foram identificados, achados sonográficos de segundo trimestre múltiplos associados com aneuploidia ou “marcadores” de aneuploidia. A presença de marcadores simples ou múltiplos ajusta o risco de aneuploidia relacionado à idade da paciente com base nos marcadores particulares presentes. Tais achados sonográficos incluem, mas não estão limitados a:

- Foco intracardíaco ecogênico
- Cistos do plexo coroide
- Pilectasia
- Intestino ecogênico
- Fêmur curto
- Prega nuchal aumentada

► Amostra de vilo coriônico

A biópsia de vilo coriônico (BVS) é um teste invasivo executado entre nove e 13 semanas de gestação e pode ser feita tanto de modo transcervical quanto de transabdominal. A BVS é feita sob orientação sonográfica com a passagem de um cateter esterilizado ou agulha no local placentário. Os vilos coriônicos são aspirados e sofrem análise citogenética. O benefício da BVS sobre a amniocentese é sua disponibilidade mais antecipada na gravidez. A taxa de perda gestacional geral é mais alta do que aquela da amniocentese do segundo trimestre provavelmente como resultado do aumento da taxa de base da perda gestacional espontânea entre nove e 16 semanas; dados limitados sugerem que a

taxa de perda relacionada ao procedimento para BVS parece se aproximar da taxa da amniocentese do segundo trimestre. Uma desvantagem da BVS é que, diferentemente da amniocentese, ela não permite o diagnóstico de defeitos do tubo neural.

► Amniocentese

A amniocentese também é executada sob a orientação da ultrasonografia. Uma agulha é inserida de modo transcutâneo através da parede abdominal materna na cavidade amniótica, e o líquido é removido. Existem várias utilizações para este líquido amniótico. No início do segundo trimestre, estas incluem avaliação de AFP para defeitos do tubo neural e a indicação mais comum de análise citogenética. Neste caso, a amniocentese é feita com mais frequência entre 15 e 20 semanas de gestação e as células fetais do líquido amniótico são obtidas. Os riscos associados ao procedimento são considerados muito baixos, com o risco de aborto como resultado da amniocentese considerado situado entre um em 200 a um em 450 amniocenteses.

A amniocentese também fornece uma ferramenta útil posteriormente na gravidez, em risco baixo, para o diagnóstico de inflamação e infecção intra-amniótica enquanto fator de risco para trabalho de parto de pré-termo e desfecho adverso, bem como para documentação da maturidade pulmonar fetal.

► Amostra de sangue fetal

Também referida como cordocentese ou amostra de sangue umbilical percutânea, a amostra de sangue fetal é uma opção para análise cromossômica ou metabólica do feto. Os benefícios do procedimento incluem um resultado rápido e a capacidade de executar o procedimento no segundo e terceiro trimestres. O acesso intravascular ao feto é útil para avaliação e tratamento de certas condições fetais como sensibilização Rh e trombocitopenia aloimune. Contudo, há um risco mais alto de morte fetal comparado com os outros métodos. As taxas de perda fetal são de aproximadamente 2%, mas podem variar dependendo da condição fetal envolvida.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy. ACOG Practice Bulletin Nº. 88. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Ultrasonography in Pregnancy. ACOG Practice Bulletin Nº. 101. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2009.

American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice guideline for the performance of an antepartum obstetric ultrasound examination. *J Ultrasound Med* 2010;29: 157-166. PMID: 20040791.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 45-67. PMID: 15295343.

Sonek JD, Cicero S, Neiger R, et al. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195: 1219-1230. PMID: 16615922.

TESTE FETAL ANTEPARTO

► Avaliação do movimento fetal

Uma diminuição na percepção materna do movimento fetal pode preceder a morte fetal, algumas vezes por vários dias. A percepção de 10 movimentos distintos em um período de até 2 horas é considerada tranquilizadora; se baixa, com frequência as pacientes são aconselhadas a se submeterem a um teste adicional.

► Teste de não estresse (cardiotografia anteparto — CTG)

Os movimentos fetais associados a acelerações da frequência cardíaca fetal (FCF) fornecem a tranquilidade de que o feto não é acidótico ou neurologicamente diminuído. Um teste de não estresse reativo e, portanto, tranquilizador, é definido como duas ou mais acelerações da FCF, pelo menos 15 batidas/min acima da linha de base e durando pelo menos 15 segundos em um período de 20 minutos. A estimulação vibroacústica pode extrair acelerações da FCF que podem reduzir o tempo de teste geral sem comprometer a detecção de um feto acidótico. No caso de uma CTG não tranquilizadora, uma avaliação adicional ou parto depende do contexto clínico. Em uma paciente a termo, o parto é autorizado. Uma gravidez longe do termo coloca um dilema mais desafiador ao clínico. Se esforços de reanimação não forem bem-sucedidos na restauração da reatividade à CTG, então testes complementares ou terapêuticos podem se mostrar úteis em evitar um parto iatrogênico prematuro para os padrões da FCF não tranquilizadora, visto que a taxa falso-positiva pode ser tão alta quanto 50 a 60%.

► Perfil biofísico fetal

O perfil biofísico fetal (PBF) é outra maneira de avaliar o bem-estar fetal. O PBF é composto por cinco componentes: CTG, movimentos de respiração fetal (30 segundos ou mais em 30 minutos), movimento fetal (três ou mais em 30 minutos), tônus fetal (extensão/flexão de uma extremidade) e volume de líquido amniótico (bolsão vertical de 2 cm ou mais). Cada componente vale dois pontos; um escore de oito ou 10 é normal, seis é ambíguo e quatro ou menos é anormal. Um escore de PBF de 10/10 ou 8/10 com volume de líquido amniótico normal está associado com um risco baixo de asfixia fetal na semana seguinte (aproximadamente um por 1.000).

► Perfil biofísico modificado

O PBF modificado combina CTG, um indicador de curto prazo do estado de ácido-base fetal, com índice de líquido amniótico (ILA), um indicador de longo prazo da função placentária. O ILA é medido pela divisão do útero em quatro quadrantes iguais e medindo o maior bolsão vertical em cada quadrante; os resultados são então somados e expressos em milímetros. O PBF modificado se tornou um modo primário de inspeção fetal anteparto; uma CTG não reativa ou um ILA menor que 50 mm (oligoidrâmnio) requer avaliação ou intervenção fetal adicional.

► Teste de estresse de contração*

O teste de estresse de contração (TEC) é baseado na resposta da FCF às contrações uterinas, com a premissa de que a oxigenação fetal piorará durante as contrações. Isso pode resultar em desacelerações tardias em um feto já oxigenado de modo subfavorável. O teste requer três contrações em 10 minutos para ser adequado a interpretações. Um teste positivo ou anormal é definido como desacelerações tardias ocorrendo com mais da metade das contrações. Um teste é considerado suspeito ou ambíguo se quaisquer desacelerações tardias forem observadas (com menos de 50% das contrações) e negativo se não houver desacelerações tardias. As contraindicações ao teste incluem quaisquer contraindicações ao trabalho de parto, como placenta prévia ou cesariana longitudinal anterior. Este teste raramente é usado hoje em dia.

► Ultrassonografia do crescimento

Os estudos de US do crescimento, executados a cada 3 a 4 semanas, são úteis para a avaliação de fetos que podem estar em risco de restrição do crescimento secundária a condições clínicas de gravidez ou anormalidades fetais.

► Estudos de Doppler

Estudos de Doppler fetal foram usados inicialmente para avaliar a placenta por avaliação do fluxo da artéria umbilical. Desde então eles evoluíram para uma avaliação abrangente de múltiplos vasos do estado fetal. Os estudos com Doppler podem ser usados para avaliar um feto comprometido (principalmente o feto com restrição de crescimento) e podem funcionar como uma ferramenta diagnóstica que alerta o médico para a necessidade de intervenção adicional incluindo PBF, monitoramento fetal contínuo ou possivelmente parto. Além disso, a velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média é utilizada para avaliar anemia fetal em casos de aloimunização e infecção por parvovírus.

► Testes de maturidade fetal

A. Indicações para avaliar a maturidade pulmonar fetal

A ACOG recomenda que a maturidade pulmonar fetal deve ser confirmada antes do parto eletivo antes de 39 semanas de gestação a menos que a maturidade fetal possa ser examinada a partir de quaisquer destes critérios: os batimentos cardíacos fetais foram documentados por 20 semanas por fetoscópio não eletrônico ou por 30 semanas por Doppler; 36 semanas se passaram desde que um teste de gravidez baseado no hCG na urina ou no soro foi positivo; medida da ultrassonografia do comprimento craniocaudal em 6 a 11 semanas de gestação ou medidas em 12 a 20 semanas sustentam uma idade gestacional igual ou superior a 39 semanas. Para aquelas pacientes cujo parto é ditado por

* N. de RT. Este teste também é conhecido como prova de pose ou cardiotiografia com sobrecarga, consiste em avaliar a FCF com o uso de ocitocina para estimular contrações uterinas.

Quadro 12-4 Testes de maturidade fetal

Teste	Valor de discriminação positivo	Valor preditivo positivo	Custo relativo	Prós e contras
TDx-FLM	> 55	96-100%	Moderado	Variabilidade inter/intraensaio mínima; teste de amostra
Relação L/E	> 2,0	95-100%	Alto	Grande variação laboratorial
PG	"presente"	95-100%	Alto	Não afetado por sangue, mecônio; pode usar amostra reunida vaginal
Contagem de corpo lamelar	30-40.000	97-98%	Baixo	Valores de corte ainda sob investigação
Densidade ótica	OD 0,15	98%	Baixo	Técnica simples
Índice de estabilidade da espuma	> 47	95%	Baixo	Afetado por sangue, tubos de silicone e mecônio

FLM, maturidade pulmonar fetal; L/E, lecitina/esfingomielina; PG, fosfatidilglicerol.

indicações fetais ou maternas, o teste da maturidade pulmonar fetal não deve ser realizado, tampouco um resultado de maturidade pulmonar fetal antes de 39 semanas de gestação indica parto na ausência de circunstâncias clínicas apropriadas.

1. Relação lecitina/esfingomielina — Relação lecitina/esfingomielina (L/E) para avaliação da maturidade pulmonar fetal foi primeiro introduzida por Gluck e colaboradores em 1971. O teste depende de um fluxo externo de secreções pulmonares dos pulmões para o líquido amniótico, mudando desse modo a composição de fosfolípideo do líquido e permitindo a medida da relação L/E em uma amostra de líquido amniótico. Na ausência de complicações, a razão destes dois componentes atinge 2,0 em aproximadamente 35 semanas. A presença de sangue ou mecônio pode interferir na interpretação do teste.

2. Fosfatidilglicerol — O fosfatidilglicerol (PG) é um constituinte menor do surfactante. Ele começa a aumentar apreciavelmente no líquido amniótico várias semanas após o aumento na lecitina. A sua presença é mais indicativa da maturidade pulmonar fetal porque o PG intensifica a disseminação de fosfolípeos nos alvéolos.

3. Polarização fluorescente — O teste de polarização fluorescente, atualmente o teste mais amplamente usado, usa luz polarizada para quantificar a ligação competitiva de uma sonda à albumina e ao surfactante no líquido amniótico; assim ele é uma medida direta real da concentração de surfactante. Ele reflete a razão de surfactante com albumina e é medido por um analisador automático, como o TDx-FLM. Uma razão elevada tem sido correlacionada com a presença de maturidade pulmonar fetal; o limiar para maturidade é 55 mg de surfactante por grama de albumina.

O Quadro 12-4 lista todos os testes de maturidade fetal disponíveis, níveis de discriminação e as características específicas dos testes.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Antepartum Fetal Surveillance. ACOG Practice Bulletin N°. 9. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1999 (Reaffirmed 2009).

American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal Lung Maturity. ACOG Practice Bulletin N°. 97. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2008.

Baschat AA. Fetal growth restriction — from observation to intervention. *J Perinat Med* 2010;38: 239-246. PMID: 20205623.

MANEJO INTRAPARTO

▶ Monitoramento da frequência cardíaca fetal

O uso de monitoramento fetal eletrônico (cardiotocografia — CTG) vem aumentando durante as últimas décadas, atingindo 85% em 2002. Não existem ensaios controlados randomizados que comparem os benefícios do CTG *versus* nenhuma forma de monitoramento durante o trabalho de parto. Ensaios clínicos randomizados comparando CTG com ausculta intermitente mostraram um aumento na taxa de cesariana, taxa de cesariana por sofrimento fetal e taxa de parto vaginal operatório, sem redução na mortalidade perinatal global, mas possivelmente uma diminuição na mortalidade perinatal proveniente de hipóxia fetal. Apresentados estes achados, a ACOG tem afirmado que o CTG ou a ausculta intermitente são aceitáveis, contanto que as orientações para a ausculta intermitente sejam satisfeitas. A ausculta intermitente pode, contudo, não ser aceitável em pacientes de alto risco.

Apesar do seu uso difundido, a CTG sofre de pouca confiabilidade interobservador e intraobservador, eficácia incerta e alta taxa falso-positiva. Em 2008, um *workshop* patrocinado pela ACOG, o Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) e a Society of

Quadro 12-5 Sistema de interpretação da frequência cardíaca fetal multidimensional

Categoria I

Frequência de base: 110-160 batidas/min
Variabilidade da FCF de linha de base: moderada
Desacelerações tardias ou variáveis: ausente
Desacelerações precoces: presente ou ausente
Acelerações: presente ou ausente

Categoria II

Todos os traços da FCF não categorizados como categoria I ou categoria II
Exemplos incluem:
Frequência de linha de base
Bradicardia não acompanhada pela variabilidade de linha de base ausente
Taquicardia
Variabilidade da FCF de linha de base
Variabilidade da linha de base mínima ou acentuada
Variabilidade de linha de base ausente sem desacelerações recorrentes
Acelerações
Ausência de variabilidade induzida após a estimulação fetal
Desacelerações periódicas ou episódicas
Desacelerações variáveis recorrentes acompanhadas por variabilidade de linha de base mínima ou moderada
Desaceleração prolongada por mais de 2 min, mas por menos de 10 min.
Desacelerações tardias recorrentes com variabilidade de linha de base moderada

Categoria III

Variabilidade de FCF de linha de base ausente e qualquer um dos seguintes:
Desacelerações tardias recorrentes
Desacelerações variáveis recorrentes
Bradicardia
Padrão sinusoidal

FCF, frequência cardíaca fetal

Maternal-Fetal Medicine recomendou um sistema interpretativo da CTG baseado em uma abordagem em três níveis (Quadro 12-5). A utilidade desta abordagem permanece a ser observada.

Definições de frequência cardíaca fetal

A linha de base é a FCF média arredondada com incrementos de 5 batidas/min, pelo menos 2 min em qualquer segmento de 10 minutos. A linha de base normal está entre 110 e 160 batidas/min. A FCF de linha de base abaixo de 110 é definida como *bradicardia*; a FCF de linha de base acima de 160 é definida como *taquicardia*. A bradicardia (em particular quando a nova linha de base é menor que 80 batidas/min) ou taquicardia (particularmente quando associada com uma diminuição na variabilidade ou desacelerações variáveis tardias ou graves repetitivas) sugerem uma condição fetal não tranquilizadora. *Acelerações* (em 32 semanas ou mais) são definidas como elevações acima da linha de base de 15 batidas/min durando 15 segundos ou mais;

menos de 32 semanas é definido por elevações de 10 batidas/min durando pelo menos 10 segundos. Duas ou mais acelerações em um intervalo de 20 minutos são tranquilizadoras; isto define a reatividade em um CTG. *Variabilidade* é definida por flutuações na FCF de dois ciclos por minuto ou maiores e pode variar de ausente a acentuada. Desacelerações são categorizadas como precoces, tardias e variáveis. *Desacelerações precoces* geralmente espelham contrações no tempo e na forma e geralmente não são prejudiciais, muitas vezes representando compressão da cabeça. *Desacelerações tardias* são quedas sutis na FCF iniciando após a contração ter começado e terminando após a contração ter acabado. Elas são associadas com hipoxemia fetal e um potencial para morbidade e mortalidade perinatal. *Desacelerações variáveis* são de declínio abrupto e retornam à linha de base, variam na sincronia com a contração e em geral representam compressão do cordão. Essas são mais nefastas quando repetitivas e graves (abaixo de 60 batimentos/min). Uma *desaceleração prolongada* é uma diminuição de 15 batimentos/min abaixo da linha de base que dura entre 2 e 10 minutos.

Testes complementares

A. Amostra de sangue do escalpo fetal

Na presença de um padrão de FCF não tranquilizador, pode ser considerada uma amostra de sangue do escalpo para determinação do pH ou do lactato. Embora a especificidade seja alta (valores normais descartam asfixia), a sensibilidade e o valor preditivo positivo de um pH de escalpo baixo na identificação de um recém-nascido com encefalopatia hipóxica-isquêmica é baixa. Por essas razões, além da habilidade técnica e do alto custo do procedimento, o pH do escalpo fetal não é mais utilizado em muitas instituições.

B. Estimulação vibroacústica/estimulação do escalpo

A presença de uma aceleração após um exame vaginal no qual o examinador estimula a apresentação fetal com o dedo ou após estimulação vibroacústica (conforme descrito anteriormente sob "Teste de não estresse") confirma a ausência de acidose (pH maior que 7,2). Alguns médicos preferem esses métodos sobre a amostra de sangue do escalpo fetal porque eles são menos invasivos.

C. Oximetria de pulso fetal

A oximetria de pulso fetal, a medida da oxigenação do feto durante o trabalho de parto, foi desenvolvida com o objetivo de melhorar a especificidade da monitoração da FCF e diminuir o número de cesarianas secundárias ao estado fetal não tranquilizador. Ela não demonstrou ser um teste clinicamente útil para avaliar o estado fetal e não é recomendada.

D. Análise do segmento ST durante o trabalho de parto

A análise do segmento ST via análise computadorizada em tempo real do intervalo do segmento ST do eletrocardiograma fetal foi mostrada em estudos iniciais para, em combinação com monitoramento intraparto com MFE, aumentar a capacidade

dos obstetras em identificar fetos comprometidos e intervir mais apropriadamente. Um grande estudo controlado randomizado multicêntrico está sendo realizado nos Estados Unidos.

CONCLUSÃO

A avaliação da gravidez para determinar risco, bem como monitoramento cuidadoso de gestações com um risco percebido, começa precocemente na gestação. O aconselhamento de pacientes pré-concepção com distúrbios médicos ou genéticos conhecidos ajuda a otimizar resultados. O cuidado pré-natal precoce e frequente permite que o profissional faça um rastreamento de sua população de pacientes para identificar gestações de risco e agir conforme o caso. Além disso, as gestações identificadas como complicadas por um ou mais problemas podem ser acompanhadas por uma variedade de técnicas de exames maternos e fetais para maximizar o tratamento terapêutico.

À medida que a tecnologia avança e nossa capacidade de diagnosticar e de tratar melhora, os métodos para avaliação e cuidado da gravidez de risco serão um campo de desafio constante.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrapartum Fetal Heart Rate Monitoring: Nomenclature, Interpretation, and General Management Principles. ACOG Practice Bulletin No. 106. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2009.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Intrapartum Fetal Heart Rate Tracings. ACOG Practice Bulletin No. 116. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2010.

Macones GA, Hankins GORDURA, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: Update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol* 2008;112:661-666. PMID: 18757666.

Mires G, Williams F, Howie P. Randomised controlled trial of cardiotocography *versus* Doppler auscultation of fetal heart at admission in labour in low risk obstetric population. *BMJ* 2001; 322:1457-1460. PMID: 11408301.

Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database Sys Rev* 2006;3:CD000116. PMID: 16855950.

13

Riscos no início da gravidez

Ann-Marie Surette, MD
Samantha M. Dunham, MD

ABORTO ESPONTÂNEO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Dor suprapúbica, cólicas uterinas e/ou dores nas costas
- Sangramento vaginal
- Dilatação cervical
- Passagem de produtos da concepção
- β -gonadotrofina coriônica humana quantitativa que está caindo ou não sobe de modo adequado
- Achados de ultrassonografia anormais (p.ex., saco gestacional vazio, falta de crescimento fetal ou de atividade cardíaca fetal)

► Considerações gerais

O **aborto espontâneo** é a complicação mais comum da gravidez e é definido como o término de uma gravidez de menos de 20 semanas de gestação. Ele consiste na perda espontânea de um embrião ou feto pesando menos de 500g. A **ameaça de abortamento** é um sangramento que surge de dentro do útero que ocorre antes de completar a 20ª semana em uma gravidez viável. A paciente pode ou não sentir dor ou cólicas; contudo, não há passagem de produtos da concepção e não há dilatação cervical. O **aborto completo** é a expulsão de todos os produtos da concepção antes de completar a 20ª semana de gestação, enquanto **aborto incompleto** é a expulsão de alguns produtos da concepção, porém não todos. **Aborto inevitável** se refere ao sangramento de dentro do útero antes da 20ª semana, com dilatação da cérvix, mas sem expulsão dos produtos da concepção. O termo **aborto retido** descreve uma gravidez inviável que foi retida no útero sem dilatação cervical e sem a passagem espontânea de produtos da concepção. No **aborto séptico**, ocorreu morte embrionária ou fetal e a infecção intrauterina se desenvolveu, com o risco potencial de alastrar-se sistemicamente.

Embora a verdadeira incidência de aborto espontâneo seja desconhecida, aproximadamente 15% das gestações clinicamente evidentes e até 50% das gestações laboratorialmente evidentes terminam em aborto espontâneo. Oitenta por cento dos abortos espontâneos ocorrem antes das 12 semanas de gestação.

A incidência de aborto é influenciada pela idade da mãe e por uma série de fatores relacionados à gravidez, incluindo o número de abortos espontâneos prévios, uma morte fetal intrauterina prévia e um bebê anterior nascido com malformações ou defeitos genéticos conhecidos. Além disso, anormalidades cromossômicas em ambos os pais, como translocações balanceadas e comorbidades clínicas como doença tireoideana e diabetes melito, podem influenciar a taxa de aborto espontâneo.

► Patogênese

Um cariótipo anormal está presente em até 50% dos abortos espontâneos que ocorrem durante o primeiro trimestre. A incidência diminui para 20 a 30% de perdas no segundo trimestre e para 5 a 10% de perdas no terceiro trimestre. A maioria das anormalidades cromossômicas são trissomias (56%) seguidas por poliploidias (20%) e monossomia do X (18%).

Outras causas suspeitas de aborto espontâneo são menos comuns e incluem infecção, defeitos anatômicos, fatores endócrinos, fatores imunológicos e exposição a substâncias tóxicas. Em uma porcentagem significativa de abortos espontâneos, a etiologia é desconhecida, mesmo com o teste genético.

A. Anormalidades genéticas

A Aneuploidia, um número cromossômico anormal, é a anormalidade genética mais comum, sendo responsável por até 50% dos abortamentos clínicos. A monossomia do X, ou síndrome de Turner, é a aneuploidia simples mais comum, compreendendo aproximadamente 18% destas gestações. Como grupo, as trissomias autossômicas são responsáveis por mais da metade de perdas de aneuploidia, com a trissomia do 16 sendo a mais comum. As trissomias autossômicas foram observadas em cada cromossomo com exceção do cromossomo número 1. A maioria

das gestações trissômicas termina em abortamento. As exceções são as trissomias do 21, do 18 e do 13, que têm taxas de sobrevivência ao nascimento de 22, 5 e 3%, respectivamente.

A poliploidia, geralmente na forma de triploidia, é encontrada em aproximadamente 20% de todos os abortamentos. As concepções de poliploidia tipicamente resultam em gestação anembrionada. Ocasionalmente, estas gestações se desenvolvem em molas hidatidiformes parciais.

A metade restante dos abortos iniciais parece ter cromossomos normais. Desta, 20% têm outras anormalidades genéticas que podem ser responsáveis pela perda. Fatores Mendelianos ou poligênicos resultando em defeitos anatômicos podem desempenhar um papel. Estes fatores tendem a ser mais comuns nas perdas fetais tardias.

B. Fatores maternos

1. Doenças sistêmicas

A. INFECÇÕES MATERNAS — Organismos como o *Toxoplasma gondii*, vírus do herpes simples, citomegalovírus e *Listeria monocytogenes* têm sido implicados no aborto espontâneo. Embora estes agentes, bem como a *Chlamydia trachomatis*, tenham sido encontrados em mulheres com perdas de primeiro trimestre, uma relação causal não foi estabelecida.

B. OUTRAS DOENÇAS — Distúrbios endócrinos como hipotireoidismo, hipertireoidismo, hiperprolactinemia e diabetes melito insatisfatoriamente controlada; problemas cardiovasculares, como doença hipertensiva ou renal e distúrbios autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide estão associados ao aborto espontâneo. Com menos de 10 semanas, a associação entre síndrome antifosfolípide e perda gestacional precoce é controversa e menos bem estabelecida.

2. Fatores uterinos e cervicais — Anomalias congênitas que distorcem ou reduzem o tamanho da cavidade uterina, como útero unicorne, bicorne ou septado, estão associadas com desfechos insatisfatórios de gravidez (Fig. 13-1). Há um aumento no risco de abortamento, bem como de descolamento da placenta, restrição do crescimento intrauterino e trabalho de parto pré-termo. De todas as anormalidades uterinas, o útero septado é a mais comum e pode ser removido por ressecção histeroscópica, resultando em taxas de gravidez e de nascidos vivos mais altas (Fig. 13-2). Mudanças estruturais do trato genital superior e inferior foram observadas em 25 a 33% das mulheres cujas mães tomaram dietilestilbestrol (DES) durante a gravidez. Anomalias uterinas, como útero em forma de T ou hipoplásico, abrigam um risco aumentado de abortamento. O DES foi banido do uso na gravidez em 1971. Como resultado, as complicações de gravidez em filhas de mães que tomaram DES são cada vez menos comuns, uma vez que estas mulheres têm agora 40 anos de idade ou mais. Anomalias adquiridas, como miomas (especialmente da submucosa) e pólipos endometriais, têm sido igualmente associadas a abortos espontâneos.

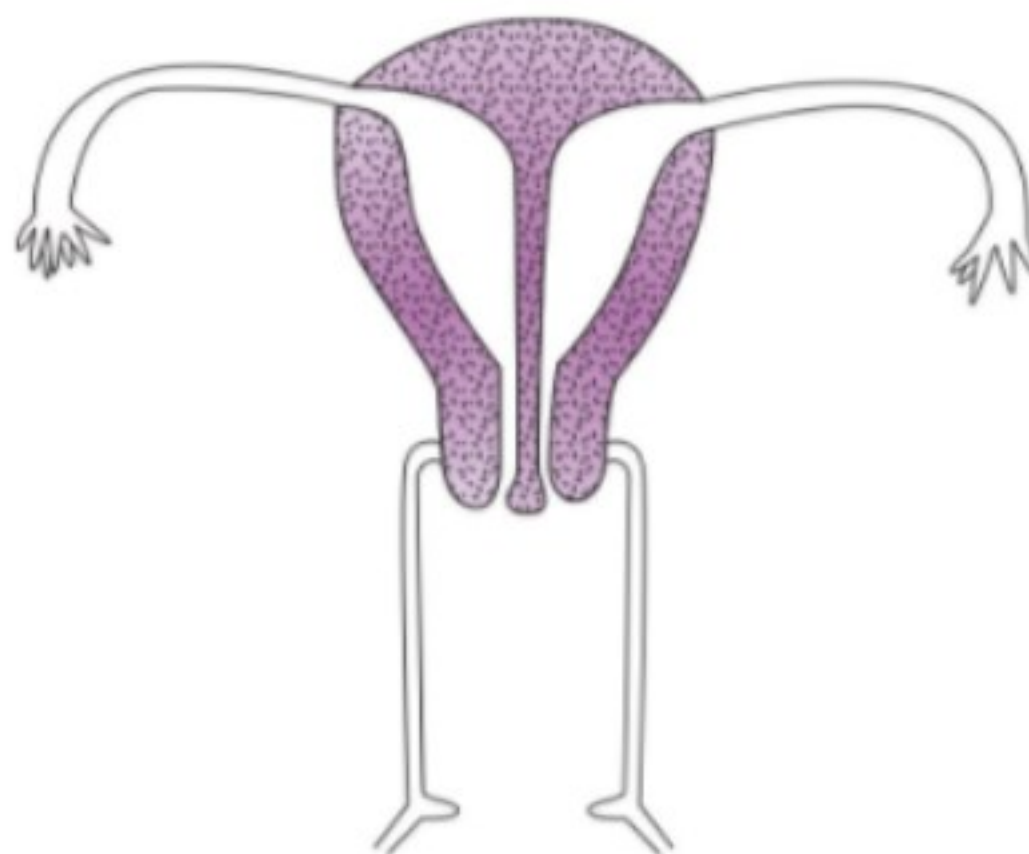
A formação de tecido de cicatrização, ou sinéquias, dentro da cavidade uterina que leva a problemas como infertilidade ou abortamento recorrente é conhecida como síndrome de



▲ **Figura 13-1** Útero bicorne completo (Reproduzida, com permissão, de Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24: 193, PMID: 19897423).

Asherman. Estas aderências intrauterinas ou fibroses são mais comumente encontradas após dilatação e curetagem (D&C) do útero grávido por abortamento espontâneo, término ou tratamento de hemorragia pós-parto. O diagnóstico é muitas vezes confirmado com histerossalpingograma, sonograma de infusão salina ou histeroscopia. O tratamento é por meio de ressecção das aderências usando histeroscopia.

A insuficiência cervical (previamente conhecida como incompetência cervical) é o encurtamento ou a dilatação cervical indolor no segundo ou no início do terceiro trimestre, até 28 semanas, resultando em parto pré-termo. As anomalias uterinas congênitas e as anomalias do DES estão associadas à insuficiência cervical. Os procedimentos para tratar da displasia da cérvice como a conização cervical parecem aumentar o risco de insuficiência cervical.



▲ **Figura 13-2** Útero septado (Reproduzida, com permissão, de Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24: 193, PMID: 19897423).

C. Fatores tóxicos

A exposição a fármacos antineoplásicos, gases anestésicos, álcool, nicotina ou cocaína pode resultar em aborto espontâneo. Outras substâncias como chumbo, óxido de etileno e formaldeído também estão associadas com abortamento subsequente.

D. Trauma

O trauma direto, como uma lesão penetrante no útero, ou trauma indireto, como a remoção cirúrgica de um ovário contendo o corpo lúteo, pode resultar em aborto espontâneo. A amniocentese ou biópsia de vilos coriônicas está associada a um risco de perda de gravidez.

► Patologia

No aborto espontâneo, ocorre com frequência a hemorragia na decidua basal. A necrose e a inflamação aparecem na área de implantação. A gravidez torna-se, então, parcial ou totalmente descolada. As contrações uterinas e a dilatação da cérvice resultam em expulsão de parte ou de todos os produtos da concepção.

► Prevenção

Alguns abortamentos podem ser prevenidos pelo cuidado obstétrico inicial e até mesmo cuidado pré-concepcional, com tratamento adequado de comorbidades maternas como diabetes e hipertensão e pela proteção de todas as gestantes de perigos ambientais e exposição a doenças infecciosas.

► Achados clínicos

A. Ameaça de abortamento

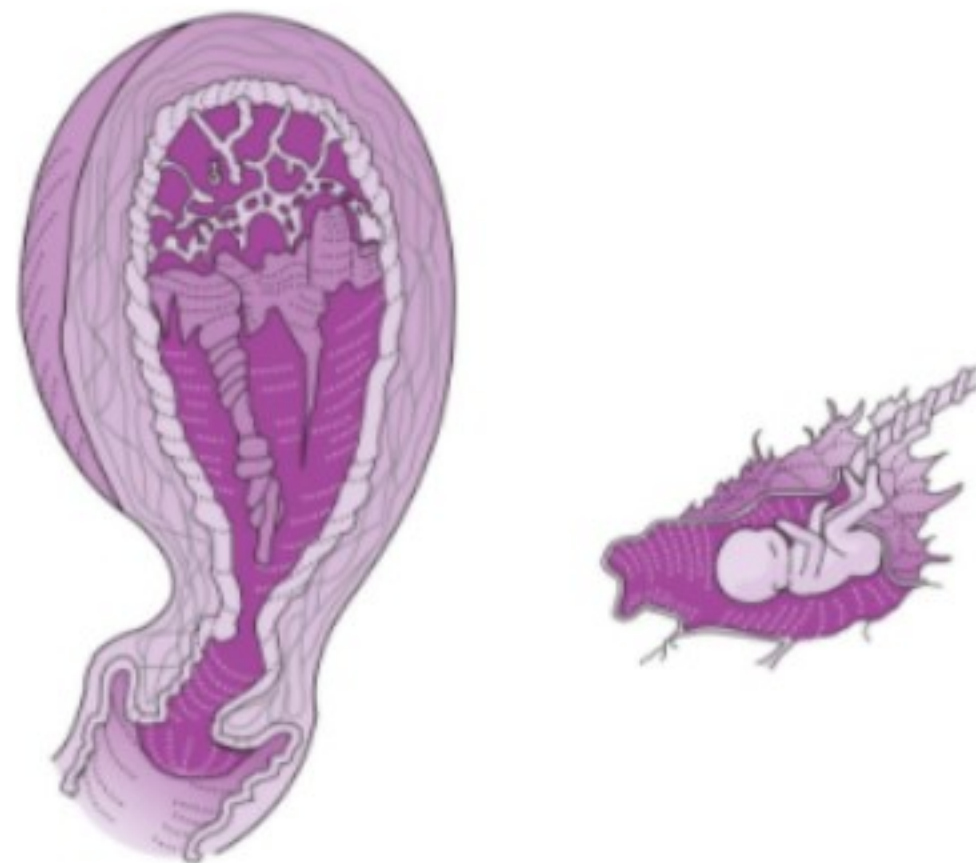
Aproximadamente 25% das gestantes vivenciam sangramento de primeiro trimestre. Na maioria dos casos, esse sangramento é causado por implantação no endométrio. A cérvice permanece fechada e um leve sangramento com ou sem cólicas pode ser observado. A resolução do sangramento e das cólicas tem um prognóstico favorável; contudo, estas mulheres correm risco aumentado de abortamento subsequente. O sangramento de primeiro trimestre também tem sido associado à ruptura prematura das membranas pré-termo e a trabalho de parto pré-termo. Outras causas, como gravidez ectópica e gestação molar, também devem ser consideradas.

B. Aborto inevitável

O sangramento com dilatação cervical, muitas vezes com dor nas costas ou abdominal, indica aborto iminente. Diferentemente de um aborto incompleto, os produtos da concepção não passaram vindo da cavidade uterina.

C. Aborto incompleto

O aborto incompleto (Fig. 13-3) é definido como a passagem de alguns, porém não todos, produtos da concepção da cavidade uterina. O sangramento e as cólicas geralmente prosseguem até

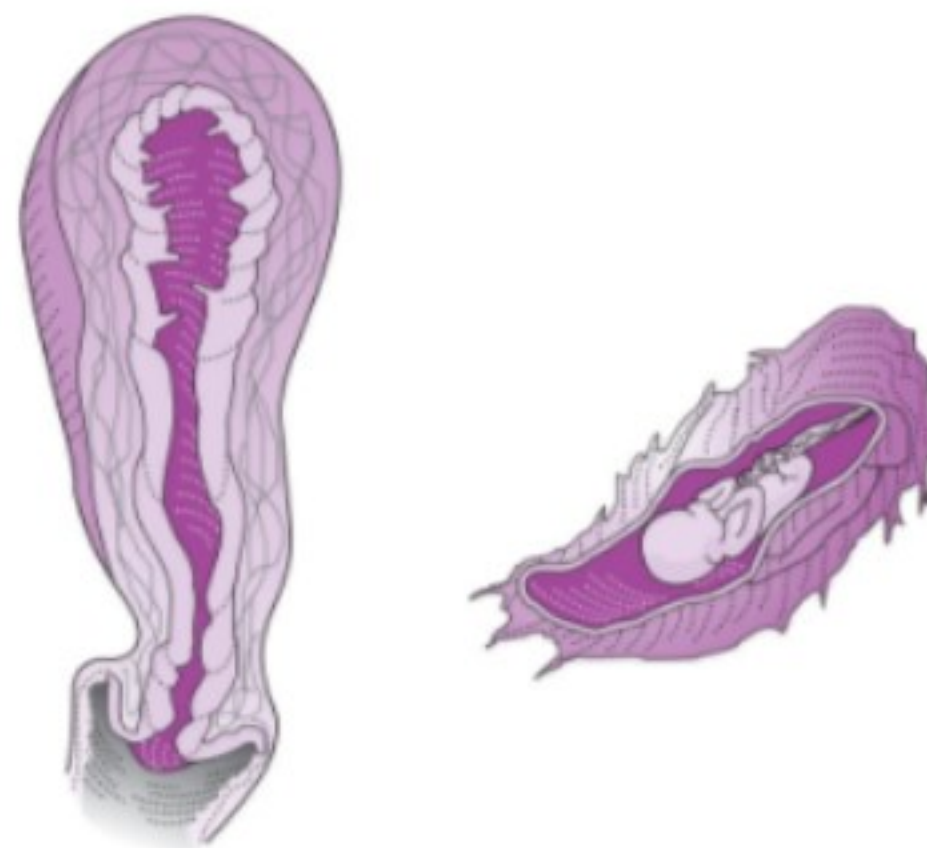


▲ **Figura 13-3** Aborto incompleto. **Direita:** Produto do aborto incompleto (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th. Ed. Los Altos, CA: Lange; 1983).

todos os produtos da concepção terem sido expelidos. Em geral, ocorre forte dor e sangramento intenso e muitas vezes isso requer avaliação médica.

D. Aborto completo

No aborto completo (Fig. 13-4) todos os produtos da concepção passaram a partir da cavidade uterina e a cérvice está fechada. Um leve sangramento e cólicas leves podem continuar durante várias semanas.



▲ **Figura 13-4** Aborto completo. **Direita:** Produto do aborto completo (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange; 1983).

gestacional mais vesícula vitelínica) é observada na ultrassonografia. A chance de gestação intrauterina e extrauterina simultânea (gravidez heterotópica) é de aproximadamente uma em 3.900, incluindo gestações espontâneas e aquelas concebidas com técnicas de reprodução assistida (TRA).

As gestações molares hidatidiformes geralmente terminam em aborto antes do quinto mês de gestação. Cistos teca-luteínicos estão presentes em 50% dos casos e aparecem como cistos ovarianos bilaterais, grandes, multisseptados. Esses cistos são causados por produção excessiva de hCG pelo tecido trofoblástico anormal. O útero pode também estar anormalmente grande e conter uma massa endometrial heterogênea classicamente descrita na ultrassonografia como padrão “queijo suíço” ou “tempestade de neve”. Uma gestação molar inicial pode se apresentar simplesmente como uma gestação anembrionada ou abortamento espontâneo. Apenas a gestação molar parcial conterá partes fetais.

Quando os achados na ultrassonografia forem não específicos, a correlação com os níveis de hCG pode melhorar a capacidade de distinguir gestações normais de anormais. Em uma gravidez normal, o aumento mínimo do hCG é 53% em 48 horas. Os valores de hCG que sobem mais lentamente do que o esperado podem ser consistentes com uma gravidez intrauterina fracassada ou ectópica. Os níveis decrescentes de hCG também são diagnósticos de uma gravidez anormal. No abortamento espontâneo, espera-se que os valores de hCG caiam de 21 a 35% em dois dias (dependendo do valor de hCG inicial). Um declínio mais lento é sugestivo de uma gravidez ectópica.

► Complicações

O sangramento grave ou persistente durante ou após o abortamento espontâneo pode ser ameaçador à vida. Quanto mais avançada a gestação, maior a probabilidade de perda sanguínea excessiva. Infecção, aderências intrauterinas (síndrome de Asherman) e infertilidade são outras complicações do abortamento.

Se o diagnóstico de ameaça de abortamento é feito, o repouso pélvico pode ser recomendado, embora ele não tenha demonstrado prevenir aborto subsequente. O prognóstico é bom quando o sangramento e/ou as cólicas se resolvem.

Se o diagnóstico de abortamento retido ou incompleto é feito, as opções incluem manejo cirúrgico, clínico ou expectante. No passado, a cirurgia foi o padrão de cuidado por conta da preocupação de que o manejo clínico ou expectante pudesse levar a taxas mais elevadas de produtos da concepção retidos e infecção subsequente. Mais recentemente, o manejo expectante ou clínico são alternativas aceitáveis e têm mostrado inclusive taxas menores de infecção apesar de suas taxas mais altas de produtos retidos da concepção. Estas pacientes também evitam os riscos da cirurgia, incluindo perfuração uterina, aderências intrauterinas e insuficiência cervical. As vantagens de executar uma D&C incluem a conveniência do momento e as taxas baixas de produtos retidos da concepção.

O manejo expectante permite a passagem espontânea dos produtos da concepção e evita os riscos da cirurgia. Os riscos e os efeitos colaterais incluem o tempo imprevisível até que o abortamento esteja completo, com a possibilidade de dor e sangramento significativos, ocasionalmente requerendo D&C emergente. O manejo expectante também possui as mais altas taxas de retenção de restos, necessitando de tratamento com misoprostol (prostaglandina E1) ou D&C.

As pacientes que optam pelo manejo clínico recebem misoprostol, um fármaco que induz contrações uterinas e expulsão dos produtos da concepção. O risco de produtos retidos é mais baixo do que no manejo expectante; contudo, doses repetidas de medicação podem ser necessárias para completar o abortamento. Assim como no manejo expectante, o tempo pode ser imprevisível e os sintomas de dor e/ou sangramento podem necessitar de D&C urgente. O manejo clínico ou expectante de abortamento presume que a avaliação médica imediata está disponível. Estas opções não devem ser consideradas se o cuidado médico não for facilmente acessível.

Se o diagnóstico de abortamento completo for feito, a paciente deve ser observada para sangramento adicional. Se o

de seis meses, a avaliação para doença trofoblástica gestacional pós-molar maligna está indicada.

► Tratamento das complicações

A perfuração uterina pode resultar em sangramento intraperitoneal, bem como em lesão na bexiga e/ou no intestino. Em muitos casos, a perfuração uterina é assintomática e não é reconhecida. Quando há suspeita de perfuração e lesão à bexiga ou ao intestino ou quando se encontra sangramento interno, indica-se laparoscopia e/ou laparotomia para determinar a extensão da perfuração e para avaliar lesão a outros órgãos adjacentes.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Diagnosis and Treatment of Gestational Trophoblastic Disease*. ACOG Practice Bulletin No. 53, Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2004.

Chen B, Creinin. Contemporary management of early pregnancy failure. *Clin Obstet Gynecol* 2007;67:88. PMID: 17304025.

Chung K, Allen R. The use of serial human chorionic gonadotropin levels to establish a viable or a nonviable pregnancy. *Semin Reprod Med* 2008;26:383. PMID: 18825606.

Dighe M, Cuevas C, Moshiri M, Dubinsky T, Dogra VS. Sonography in first trimester bleeding. *J Clin Ultrasound* 2008;36:352. PMID: 18335508.

Johns J, Jauniaux E. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2006;107:845. PMID: 16582121.

Nanda K, Poggia A, Grimes D, Lopez L, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003518. PMID: 16625583.

Sawyer E, Jurkovic D. Ultrasonography in the diagnosis and management of abnormal early pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:31. PMID: 17304023.

Em geral, o prognóstico após perdas repetidas é bom, com a maioria dos casais tendo uma chance de cerca de 60% de uma gravidez viável.

► Patogênese e tratamento

A determinação da etiologia do aborto recorrente envolve um trabalho detalhado. Esta avaliação pode ser dividida em seis categorias de possíveis causas: genética, imunológica, endócrina, anatômica, microbiológica e trombofilia.

O Quadro 13-1 resume a avaliação diagnóstica e possíveis terapias para abortamento recorrente.

A. Erros genéticos

Os erros genéticos associados à perda gestacional recorrente incluem anormalidades de cariótipo materno e paterno e aneuploidia recorrente.

Um fator genético estrutural é encontrado nos dois parceiros em até 8% dos casais com aborto recorrente. Destes, as translocações balanceadas são o fator mais comum e são encontradas com mais frequência na mulher. Achados menos frequentes incluem inserções, deleções e inversões cromossômicas. Quando uma anormalidade no cariótipo é encontrada, o aconselhamento genético deve ser oferecido porque a probabilidade de um nascimento saudável subsequente depende do(s) cromossomo(s) envolvido(s) e do tipo de rearranjo. Embora os casais afetados por um defeito genético estrutural tenham maior probabilidade de ter um aborto, a taxa de nascidos vivos subsequente pode ser tão elevada quanto 70%. Apesar do bom prognóstico, algumas pacientes optam pelo tratamento com TRA. Se o problema for paterno, a inseminação artificial por meio de um doador está disponível. Para um problema materno, um óvulo doado pode ser fertilizado pelo espermatozoide do marido. O diagnóstico genético pré-implantacional também está disponível para pais que desejam usar seus próprios gametas.

Em casais com cariótipos normais, a aneuploidia fetal recorrente pode ser a causa do aborto. As aneuploidias mais comuns encontradas são as trissomias. Embora os abortos causados por trissomias sejam geralmente eventos aleatórios, a frequência de tais eventos aumenta com o avanço da idade materna. Na população reprodutiva em geral, contudo, um aborto trissômico não aumenta o risco de ter um desfecho similar na próxima gestação. Como resultado, a perda gestacional recorrente com cromossomos fetais normais carrega um risco de recorrência global mais alto, à medida que este subgrupo é presumivelmente causado por etiologias materna ou paterna.

B. Anormalidades uterinas e cervicais

As anormalidades anatômicas foram as primeiras causas descritas de aborto recorrente e são responsáveis por até 15% das perdas gestacionais. Os defeitos incluem anomalias uterinas congênitas, insuficiência cervical, leiomiomas da submucosa e pólipos endometriais, malformações devido à exposição ao DES intraútero e síndrome de Asherman.

PERDA GESTACIONAL RECORRENTE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

► Três ou mais perdas gestacionais consecutivas antes de 20 semanas de gestação.

► Considerações gerais

O **aborto recorrente** é definido como três ou mais perdas gestacionais consecutivas antes de 20 semanas de gestação, cada uma com um feto pesando menos de 500 g. A perda gestacional recorrente afeta até 5% dos casais, frequentemente sem causa identificável. O prognóstico para uma gestação subsequente bem-sucedida se correlaciona com o número de abortos prévios. O risco de abortamento espontâneo em uma primeira gestação é de aproximadamente 15% e esse risco é, pelo menos o dobro nas mulheres que sofrem perda gestacional recorrente.

Quadro 13-1 Avaliação e manejo da perda gestacional inicial recorrente

Fator	Avaliação diagnóstica	Tratamento
Fatores genéticos	Citogenética dos pais Genealogia de três gerações	Aconselhamento genético Doador de óvulo/esperma DGP
Fatores anatômicos	Ultrassonografia, histerossalpingograma, histeroscopia	Metroplastia histeroscópica Lise de aderências Miomectomia/polipectomia histeroscópica Cerclagem cervical
Fatores endócrinos	Nível de progesterona lútea médio Nível de TSH Nível de prolactina Insulina e glicose em jejum, teste de tolerância à glicose	Suplementação com progesterona Synthroid Bromocriptina, cabergolina Metformina, insulina
Fatores imunológicos	Lúpus anticoagulante lúpico Cintcardiolipina IgG/IgM Anticardilipina	AAS, heparina
Fatores trombofílicos	Fator V de Leiden Mutação do gene da protrombina Homocisteína em jejum Atividade de proteína S/proteína C Atividade de antitrombina	Heparina (dados insuficientes para recomendar o uso rotineiro)
Agentes exógenos	Avaliação do uso de tabaco, álcool e drogas	Eliminar a exposição

AAS, ácido acetilsalicílico; Ig, imunoglobulina; DGP, diagnóstico genético de pré-implantacional; TSH, hormônio estimulador da tireoide. Dados de Stephenson MD. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:132.

A malformação uterina mais comum é um septo uterino. Esta anomalia está associada com perdas de primeiro trimestre, presumivelmente devido à falha na implantação no septo relativamente avascular. Outras anormalidades de fusão mülleriana como útero bicornes e unicornes são menos comuns e têm maior probabilidade de causar aborto de segundo trimestre ou parto pré-termo. De maneira similar, as anomalias causadas pela exposição ao DES (p.ex., útero em forma de T) podem levar à perda de segundo trimestre.

Defeitos estruturais como leiomiomas da submucosa e pólipos endometriais provavelmente interferem na implantação. Na síndrome de Asherman, a implantação é impedida pela presença de aderências e fibrose intrauterina. Esta cicatriz também pode prejudicar o suprimento sanguíneo adequado ao endométrio. O diagnóstico de defeitos uterinos é geralmente realizado com ultrassonografia transvaginal. Um tipo específico de ultrassonografia transvaginal, no qual a solução de salina é infundida na cavidade endometrial (p.ex., ultrassonografia da infusão de solução de salina), o que pode ajudar a delinear defeitos como leiomiomas, pólipos e aderências intrauterinas. Um histerossalpingograma ou imagem por ressonância magnética pode detectar malformações uterinas. O tratamento é primariamente

cirúrgico, e procedimentos minimamente invasivos usando histeroscopia podem ser feitos em muitos casos.

A insuficiência cervical classicamente se apresenta no segundo trimestre com dilatação cervical indolor. Embora nenhuma causa definitiva seja encontrada em muitas pacientes, a insuficiência cervical tem estado associada com anomalias uterinas congênitas, trauma de procedimentos que dilatam a cérvix (p.ex., D&C) e procedimentos excisionais como a cirurgia com alça de alta frequência ou conização a frio.

Se outras causas de perda gestacional recorrente forem excluídas e a etiologia presumida for insuficiência cervical, recomenda-se uma cerclagem cervical entre 13 e 16 semanas de gestação. As taxas de sucesso com a cerclagem são de 85 a 90%. As complicações incluem sangramento, infecção, ruptura das membranas e aborto. As contraindicações à colocação de cerclagem incluem sangramento de etiologia desconhecida, infecção, trabalho de parto, membranas rompidas e anomalias fetais conhecidas.

C. Fatores endócrinos

As possíveis causas endócrinas de aborto recorrente incluem distúrbios da tireoide, hiperprolactinemia, diabetes melito mal

controlado e deficiência de fase lútea (p.ex., insuficiência de progesterona).

A deficiência de fase lútea (DFL) é tida como resultante de uma deficiência de progesterona, contudo, o diagnóstico permanece controverso. Os críticos desse diagnóstico observam variações intraobservador e interobservador nos resultados da biópsia, a presença de DFL em mulheres normais e resultados inconsistentes em mulheres diagnosticadas com DFL. Além disso, faltam estudos controlados que demonstrem uma melhora no desfecho da gravidez com o tratamento com progesterona. Por essas razões, muitos especialistas são céticos sobre a importância do DFL como etiologia da perda gestacional recorrente.

O mecanismo proposto na DFL é uma falta relativa de progesterona que causa um atraso no desenvolvimento endometrial, impedindo a implantação normal. O suporte hormonal inadequado do embrião também pode estar envolvido. No passado, o diagnóstico de DFL foi feito por meio de biópsias endometriais da fase lútea que mostraram um atraso no desenvolvimento endometrial quando comparado com o dia corrente do ciclo. Mais recentemente, níveis de progesterona de fase lútea médios de menos de 10 ng/mL têm sido usados para diagnosticar uma fase lútea inadequada. A DFL é tratada com progesterona suplementar.

O hipotireoidismo sem tratamento aumenta o risco de aborto. Esta condição é diagnosticada com um teste de hormônio estimulador da tireoide sensível e as pacientes devem ser eutireoides antes de tentar a gravidez. A hiperprolactinemia pode estar associada à perda gestacional recorrente competindo com o eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, resultando em foliculogênese insuficiente, maturação de oócito e/ou DFL. O tratamento da hiperprolactinemia com um agonista de dopamina pode melhorar os desfechos de gravidez. As pacientes com diabetes melito mal controlados podem do mesmo modo ter um aumento no risco de aborto. Estes riscos de perda gestacional recorrente realçam a importância de diagnosticar e tratar de problemas clínicos subjacentes.

D. Infecção

As infecções como *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, herpes simples e citomegalovírus estiveram implicadas no abortamento espontâneo, embora uma relação causal não tenha sido definida. Nenhum agente infeccioso esteve claramente ligado à perda de gravidez recorrente.

E. Fatores imunológicos

A síndrome antifosfolípide é um distúrbio autoimune definido pela presença de aspectos clínicos característicos e de anticorpos antifosfolípides (anticoagulante lúpico e/ou anticorpos anticardiolipinas). As complicações mais comuns e mais graves desse distúrbio são trombose venosa e arterial, na qual a maioria dos eventos trombóticos é venosa. O risco de trombose aumenta significativamente durante a gravidez. Embora o mecanismo exato não seja esclarecido, o aumento do potencial trombótico nas mulheres com síndrome antifosfolípide está associado à perda

gestacional recorrente após 10 semanas de gestação. A terapia com ácido acetilsalicílico com ou sem heparina tem se mostrado redutora da perda gestacional.

As mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES) têm uma taxa mais alta de aborto e perda gestacional em todos os trimestres. A prevalência de anticorpos antifosfolípides em pacientes com LES é estimada em 37% e tais anticorpos são o indicador mais sensível de desfechos de gravidez desfavoráveis.

Anteriormente, a partilha de antígenos de leucócitos humanos entre parceiros foi tida como associada à perda gestacional recorrente. Estudos mais recentes, incluindo um ensaio controlado randomizado grande, não sustenta esta teoria. Apesar da falta de testes diagnósticos para identificar um fator aloimune associado à perda gestacional precoce, há evidência de que existem interações imunológicas entre a mãe e sua gravidez alogênica. A investigação está atualmente sendo empregada procurando a eficácia de imunoterapia ativa e passiva na prevenção de aborto recorrente.

F. Trombofilia

Determinados fatores trombofílicos herdados ou adquiridos estão associados a um risco aumentado de tromboembolismo venoso. Estes incluem um grupo de mutações genéticas herdadas que predis põem à trombose arterial e/ou venosa: mutação do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina, hiperhomocisteinemia, polimorfismo do metilenetetrahidrofolato redutase e deficiências nas proteínas S, C e antitrombina III. Apesar da associação entre trombofilias herdadas e tromboembolismo venoso, um elo causal definitivo não pode ser feito entre estas doenças e a trombose uteroplacentária que leva a desfechos de gravidez adversos.

O teste para trombofilia herdada materna pode ser considerado quando há uma história pessoal de tromboembolismo na ausência de outros fatores de risco como cirurgia ou imobilização prolongada. O teste também é indicado quando um parente de primeiro grau tem uma história de trombofilia de alto risco ou tromboembolismo venoso antes dos 50 anos na ausência de fatores de risco. Atualmente, a perda gestacional recorrente não é uma indicação para rastrear trombofilias, com a exceção de anticorpos antifosfolípides. Igualmente, não existem dados suficientes de que o tratamento com heparina ou outras terapias com anticoagulantes melhore os desfechos em mulheres com trombofilia herdada e perda gestacional recorrente.

Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss: Revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:446. PMID: 19779333.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Inherited Thrombophilias in Pregnancy*. ACOG Technical Bulletin No. 113. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2010.

Reichman D, Laufer M. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24:193. PMID: 19897423.

Stephenson MD. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:132. PMID: 17304030.

Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome — one century later. *Fertil Steril* 2008;89:759. PMID: 18406834.

ABORTAMENTO SÉPTICO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Infecção intrauterina envolvendo o endométrio e os produtos da concepção.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A mortalidade proveniente do abortamento é rara em países desenvolvidos como os Estados Unidos, onde os abortamentos induzidos são legais. O abortamento continua a ser uma causa principal de morte materna em países onde o abortamento permanece ilegal. Estas mortes relacionadas ao abortamento são primariamente por sepse como resultado de instrumentos não esterilizados e técnica cirúrgica inadequada. A hemorragia também responde por uma boa proporção dessas mortes.

No abortamento séptico, a infecção geralmente começa como endometrite envolvendo o endométrio e quaisquer produtos da concepção retidos. Estas pacientes se apresentam com febre, calafrios, dor abdominal, sangramento vaginal e corrimento vaginal mal-cheiroso. Sem tratamento, a endometrite pode se alastrar além do útero, levando à peritonite, bacteremia e sepse.

As duas causas mais comuns de abortamento séptico são produtos retidos da concepção e bactérias que foram introduzidas no útero via infecção ascendente. Os patógenos que causam abortamento séptico são geralmente aqueles observados na flora vaginal normal bem como bactérias sexualmente transmissíveis. Antes de executar a D&C, o rastreamento para infecções sexualmente transmissíveis é essencial.

Na avaliação do abortamento séptico, um hemograma completo, exame de urina, culturas endocervicais, hemoculturas e raio X abdominal para excluir perfuração uterina devem ser obtidos. A ultrassonografia pode ser feita para procurar produtos da concepção retidos.

► Tratamento

O tratamento do abortamento séptico envolve hospitalização e terapia antibiótica intravenosa. A seleção de agentes antibióticos deve fornecer cobertura anaeróbia e aeróbia. Se produtos retidos da concepção forem diagnosticados, uma D&C é indicada.

Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AAL. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician* 2005;72:1243. PMID: 16225027.

GRAVIDEZ ECTÓPICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

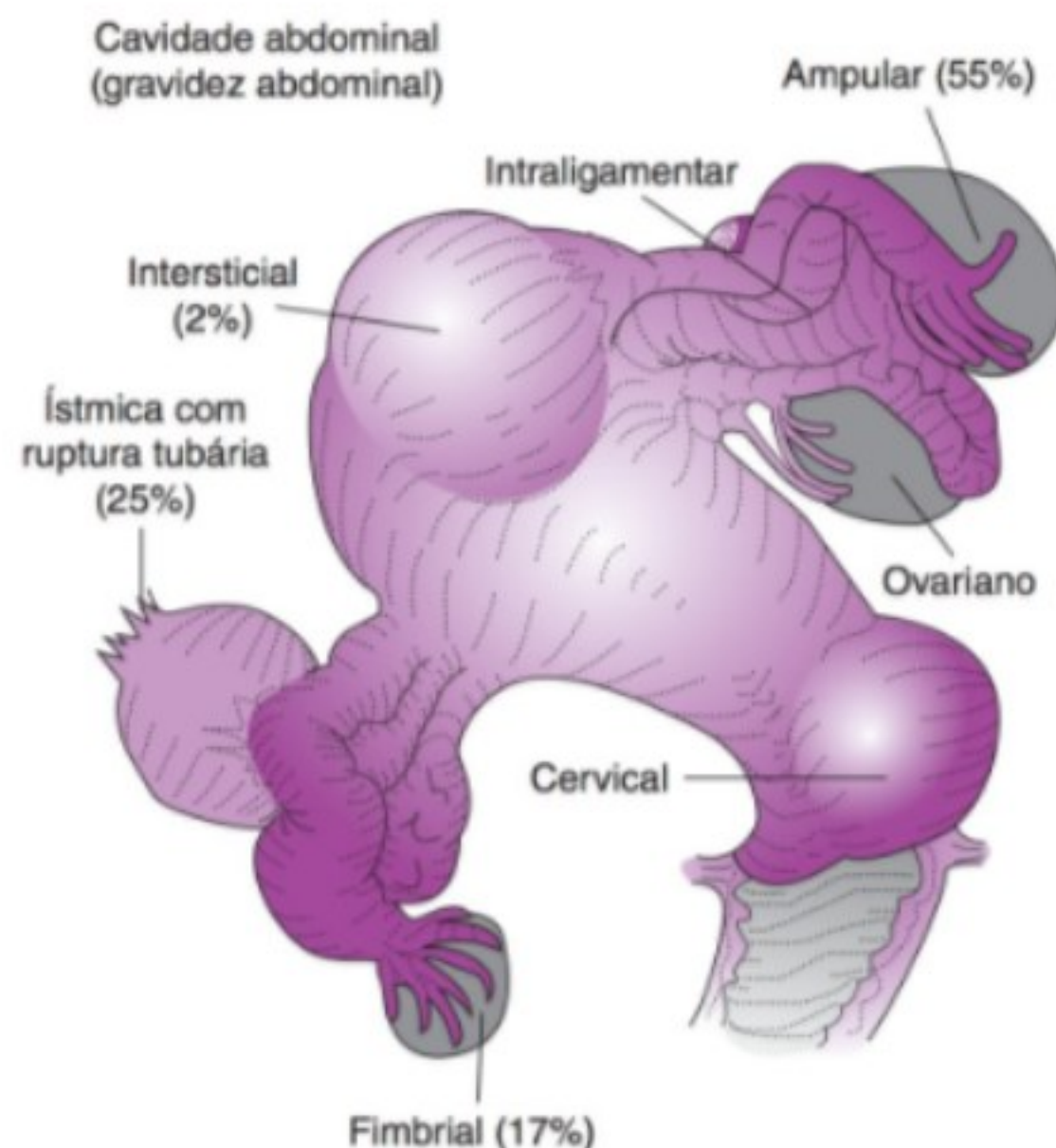
- Gravidez implantada fora da cavidade endometrial.
- O local mais comum de gravidez ectópica é uma tuba uterina.

► Patogênese

Na gravidez ectópica, um ovo fertilizado se implanta fora da cavidade endometrial (Fig. 13-6). Quase todas as gestações ectópicas (mais de 95%) ocorrem na tuba uterina (**gravidez tubária**); contudo, uma gravidez ectópica também pode ser encontrada implantada dentro do canal endocervical (**gravidez cervical**) sobre ou dentro do ovário (**gravidez ovariana**), dentro de uma cicatriz de parto de cesariana anterior (**gravidez na cicatriz de cesárea**) ou dentro da cavidade peritoneal (**gravidez abdominal**).

A gravidez ectópica ocorre em aproximadamente 1,5 a 2% de todas as gestações. A incidência tem aumentado de 4,5 por 1.000, em 1970, para 19,7 por 1.000, em 1992, na última vez que os dados foram registrados pelo US Centers for Disease Control and Prevention.

Isso pode ser devido, pelo menos em parte, a uma incidência mais alta de doença inflamatória pélvica, uso de tecnologia de reprodução assistida e taxas mais altas de esterilização tubária.



▲ **Figura 13-6** Locais das gestações ectópicas (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetric & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange, 1983).

A morbidade e a mortalidade associadas com gravidez ectópica têm diminuído acentuadamente, em grande parte devido a diagnósticos iniciais com ultrassonografia e a níveis de hCG e tratamento subsequente antes da ruptura. Todavia, a gravidez ectópica é a principal causa de morte relacionada à gravidez no primeiro trimestre e é responsável por 4 a 10% de todas as mortes relacionadas à gravidez.

► Classificação e incidência

A gravidez ectópica pode ser classificada do seguinte modo (Fig. 13-6).

1. Tubária (mais de 95%) — Inclui ampular (70%), ístmica (12%), fimbrial (11%) e intersticial (2%).

2. Outra (menos de 5%) — Inclui cervical, ovariana, cicatriz de cesárea e abdominal. As gestações abdominais primárias foram registradas, mas a maioria das gestações abdominais resulta de abortamento tubário ou ruptura com implantação subsequente no intestino, omento ou mesentério. A gravidez na cicatriz da cesárea está se tornando uma entidade clínica cada vez mais reconhecida, com sua incidência presumivelmente em paralelo com o aumento nas taxas de cesárea.

3. Gravidez heterotópica — Uma gravidez ectópica que ocorre em combinação com a gravidez intrauterina. O risco de uma gravidez heterotópica é menos de um em 30.000 nas gestações espontâneas. A incidência varia de um em 100 para um em 500 com as tecnologias de reprodução assistida.

Existem muitos fatores de risco conhecidos para a gravidez ectópica, tais como doença inflamatória pélvica prévia, tabagismo anterior e atual, e presença de dispositivo intrauterino (DIU). Apesar do nosso conhecimento sobre estes fatores de predisposição, até um terço das gestações ectópicas ocorre em mulheres sem quaisquer fatores de risco aparentes.

A. Fatores tubários

O dano à tuba uterina a partir de uma série de fatores aumenta o risco de gravidez ectópica. Na doença inflamatória pélvica (DIP), os microrganismos ascendem do trato genital inferior, infectando e causando inflamação do útero, tubas uterinas e ovários. A salpingite pode resultar em dano aos cílios da tuba uterina e em bloqueio ou fechamento da tuba. A DIP também pode levar à formação de aderências entre os órgãos pélvicos.

Outras causas de anatomia tubária deformada que levam ao aumento no risco de gravidez ectópica incluem cirurgia tubária prévia, endometriose, leiomiomas uterinos e anormalidades de desenvolvimento da tuba ou anatomia tubária anormal proveniente da exposição *in utero* ao DES. Até um terço das gestações após a laqueadura tubária e aproximadamente 7% das gestações após a reversão da laqueadura são ectópicas. Adicionalmente, um terço das gestações após uma gravidez ectópica são também implantações ectópicas.

B. Tecnologia de reprodução assistida (TRA)

A taxa de gravidez ectópica com TRA varia de 2,1 até tão alta quanto 8,6% de todas as gestações clínicas. A etiologia da gravidez

ectópica em pacientes que se submetem a TRA e a fertilização *in vitro* (FIV) não é completamente entendida, mas várias teorias estão atualmente sob investigação.

As medicações usadas para aumentar a produção de folículo ovariano resultam em níveis altos de progesterona e estradiol, que podem afetar o peristaltismo tubário e o relaxamento uterino. As mulheres com fator tubário da infertilidade que se submetem a FIV têm taxas ainda mais altas de gravidez ectópica e a maioria dos médicos recomendará a remoção de tubas doentes antes da FIV. As taxas de gravidez ectópica estão associadas com o número de embriões transferidos bem como colocação dos embriões.

C. Outros fatores

A gravidez é incomum em mulheres que usam um DIU para contracepção. Contudo, aproximadamente 5% das gestações que ocorrem em mulheres que usam DIU são gestações ectópicas. Todavia, as mulheres com DIU têm globalmente menor probabilidade de desenvolver uma gravidez ectópica do que mulheres que não usam contracepção. O tabagismo também aumenta significativamente o risco de gravidez ectópica, provavelmente porque o consumo de cigarros afeta os cílios e a função do músculo liso na tuba uterina.

► Momento da ruptura

A ruptura de uma gravidez ectópica é geralmente espontânea. As gestações ístmicas tendem a se romper mais cedo, com 6 a 8 semanas de gestação, devido ao diâmetro menor desta porção da tuba. As gestações ampulares se rompem mais tarde, geralmente com 8 a 12 semanas. As gestações intersticiais são as últimas a se romper, geralmente com 12 a 16 semanas, à medida que o miométrio permite mais espaço para a ectópica se desenvolver. A ruptura intersticial é muito perigosa devido a sua proximidade dos vasos uterinos e ovarianos poder resultar em hemorragia maciça.

► Prevenção

A prevenção e o tratamento inicial de doenças sexualmente transmissíveis é importante para prevenir o dano tubário e a gravidez ectópica subsequente. Parar de fumar também pode ajudar a reduzir o risco de gravidez ectópica. O tabagismo diminui a motilidade dos cílios da tuba ovariana e torna um ovo fertilizado menos provável de atravessar normalmente a tuba. Infelizmente, outros fatores de risco conhecidos são de controle mais difícil, e até um terço das gestações ectópicas ocorrem sem quaisquer fatores de risco associados.

► Achados clínicos

Não existem sinais ou sintomas específicos patognomônicos para a gravidez ectópica, e muitos distúrbios podem se apresentar de modo similar. A gravidez normal, a ameaça de abortamento ou o abortamento incompleto, a ruptura de cisto ovariano, a torção ovariana, a gastrenterite e a apendicite podem todas ser confundidas com gravidez ectópica. Como o diagnóstico precoce é vital,

um alto índice de suspeição deve ser mantido quando qualquer gestante no primeiro trimestre se apresenta com sangramento e/ou dor abdominal.

A. Sintomas

Os seguintes sintomas podem ajudar no diagnóstico de gravidez ectópica.

1. Dor — A dor pélvica ou abdominal está presente em quase 100% dos casos. A dor pode ser unilateral ou bilateral, localizada ou generalizada. A presença de dor subdiafragmática ou no ombro é sugestiva de sangramento intra-abdominal. Na gravidez ectópica tubária, a implantação geralmente ocorre na parede da tuba, no tecido conjuntivo abaixo da serosa. Pode haver pouca, ou nenhuma, reação da decídua dentro da tuba e defesa mínima contra o trofoblasto permeante. O trofoblasto invade os vasos sanguíneos, ocasionando hemorragia local. Um hematoma no espaço subseroso se expande à medida que a gravidez avança, e a distensão progressiva da tuba finalmente leva à dor e à ruptura.

2. Sangramento — O sangramento uterino anormal ocorre em quase 75% dos casos e representa a descamação da decídua. O sangramento geralmente se apresenta como *spotting*, intermitente; contudo, ele pode ser mais intenso. Um molde decidual é eliminado em 5 a 10% das gestações ectópicas e pode ser confundido com produtos da concepção. O sangramento vaginal é de origem endometrial e ocorre quando a decídua se separa proveniente da falta do suporte de progesterona, um marco da gestação anormal. Ocasionalmente, toda a decídua pode ser partilhada em um ou mais grandes pedaços de um molde decidual da cavidade endometrial. No exame patológico, apenas a decídua é observada, enquanto os vilos coriônicos estão notavelmente ausentes.

3. Amenorreia — A amenorreia secundária é variável. Aproximadamente metade das mulheres com gestações ectópicas têm algum sangramento no momento em que esperavam a sua menstruação e podem não perceber que estão grávidas.

4. Síncope — Tontura, vertigens e/ou síncope podem ser parte da apresentação inicial e devem levantar suspeitas de sangramento intra-abdominal de uma gravidez ectópica rota.

B. Sinais

3. Mudanças uterinas — O útero pode sofrer as mudanças típicas da gestação, incluindo o amolecimento e um leve aumento de tamanho.

4. Instabilidade hemodinâmica — Os sinais vitais irão refletir a condição hemodinâmica das pacientes com ruptura tubária e sangramento intra-abdominal.

C. Achados laboratoriais

1. Hematócrito — O hematócrito é um importante teste inicial que avalia indiretamente a condição hemodinâmica da paciente e reflete a quantidade de sangramento intra-abdominal.

2. β -hCG — O hCG sérico qualitativo ou o urinário está positivo em praticamente 100% das gestações ectópicas. Um resultado positivo, contudo, não ajuda a distinguir uma gravidez intrauterina de uma ectópica. Mais útil é um valor de hCG quantitativo que, junto com a ultrassonografia transvaginal, pode muitas vezes fazer o diagnóstico. Se a ultrassonografia for não diagnóstica (p.ex., em uma gravidez ectópica inicial, gravidez normal inicial ou gravidez interrompida precoce), os valores de hCG em série podem ser acompanhados. O nível de hCG deve subir um mínimo de 53% em 48 horas em uma gravidez normal. Um aumento inadequado do hCG tem uma sensibilidade de 99% para uma gestação anormal. Em destaque, dois terços das gestações ectópicas têm valores de crescimento anormal, enquanto o terço restante mostra uma progressão normal.

3. Progesterona — Os níveis de progesterona no soro podem ajudar a confirmar um diagnóstico de gravidez ectópica. Os valores de progesterona no soro são independentes dos níveis de hCG. Um nível de progesterona sérico menor que 5 ng/mL tem uma especificidade de 100% para identificação de gravidez anormal, mas não identifica a localização da gravidez. Níveis de progesterona maiores do que 20 ng/mL estão associados com as gestações intrauterinas normais. Todos os valores entre cinco e 20 ng/mL são inconclusivos.

C. Testes diagnósticos

1. Ultrassonografia — A ultrassonografia é um componente essencial da avaliação para gravidez ectópica. Uma ultrassonografia transvaginal inicial pode ser usada para visualizar uma gravidez intrauterina ou uma gestação ectópica definitiva. Se nenhum dos diagnósticos é feito, a paciente é considerada como tendo uma "gravidez de localização desconhecida". Aproxima-

2.000 mIU/mL. Se o nível de hCG for mais alto que a zona discriminatória e a ultrassonografia transvaginal for não diagnóstica, torna-se provável a existência de gravidez ectópica ou gravidez anormal inicial. Deve-se tomar cuidado ao interpretar os valores de hCG porque eles podem estar falsamente elevados em uma gravidez com gestação múltipla.

Um saco intrauterino normal aparece regular e bem definido na ultrassonografia. Ele tem sido descrito como uma área ecolucente tendo um sinal de “anel duplo” ou “decidual duplo”, que representa o revestimento decidual e o cório ao redor do saco gestacional inicial. Na gravidez ectópica, a ultrassonografia pode revelar apenas um endométrio mais espessado, decidualizado. A descamação decidual resulta em líquido intracavitário ou sangue e cria o assim chamado pseudosaco gestacional, uma estrutura pequena e irregular que pode ser confundida com um saco gestacional intrauterino.

A presença de uma massa anexial com um útero vazio levanta a suspeita de gravidez ectópica, especialmente se os títulos de hCG estiverem acima na zona discriminatória. A visualização de um saco gestacional com uma vesícula vitelínica ou embrião dentro do anexo confirma o diagnóstico; contudo, é mais comum encontrar um “anel tubário” hiperecoico ou massa complexa dentro do anexo (Fig. 13-7). Se a ruptura tiver ocorrido, pode visualizar-se líquido livre anecoico ou ecogênico no fundo de saco.

Conta-se cada vez mais com a ultrassonografia para fazer a diferenciação de vários tipos menos comuns de gestações ectópicas. As gestações tubárias intersticiais e na cicatriz da cesárea podem ser de difícil distinção das gestações intrauterinas devido a sua proximidade com a cavidade intrauterina.

O diagnóstico alternativo mais provável de uma massa anexial na gestação inicial é o cisto de corpo lúteo, que também pode romper e sangrar, tornando assim desafiadora sua distinção de uma gravidez ectópica.

2. Laparoscopia — No passado, a laparoscopia foi muitas vezes usada para diagnosticar a gravidez ectópica. Na prática atual, contudo, a ultrassonografia transvaginal tem substituído a

laparoscopia como a ferramenta diagnóstica preferida. Comparada com a laparoscopia, a ultrassonografia é igualmente efetiva na confirmação da presença ou ausência de gravidez ectópica. A ultrassonografia também possui as vantagens de ser custo-efetiva e não invasiva. Em termos de tratamento cirúrgico para gravidez ectópica, a laparoscopia é o método-padrão, presumindo que a paciente está hemodinamicamente estável.

3. D&C — A D&C pode ser feita para confirmar ou excluir a gravidez intrauterina. A D&C é geralmente feita quando se suspeita de uma gestação ectópica precoce ou intrauterina anormal com base nos níveis de hCG e na ultrassonografia. A D&C não deve ser feita se a gravidez for desejada porque ela pode remover uma gestação intrauterina inicial e normal. Se os vilos coriônicos forem vistos no exame patológico do espécime de D&C, uma gravidez intrauterina é confirmada. Por outro lado, se apenas a decídua for obtida na D&C, a gravidez ectópica é altamente provável.

4. Laparotomia — A cirurgia imediata é indicada na paciente hemodinamicamente instável com uma gravidez ectópica presumida. A laparoscopia geralmente é o método cirúrgico preferido para avaliação da suspeita de gravidez ectópica na paciente estável; contudo, a laparotomia exploradora pode fornecer rápido acesso para controlar a hemorragia intra-abdominal. A laparotomia também pode ser feita se a abordagem laparoscópica não permitir a visualização adequada ou se o tecido de cicatriz de cirurgias anteriores tornar muito difícil a abordagem laparoscópica.

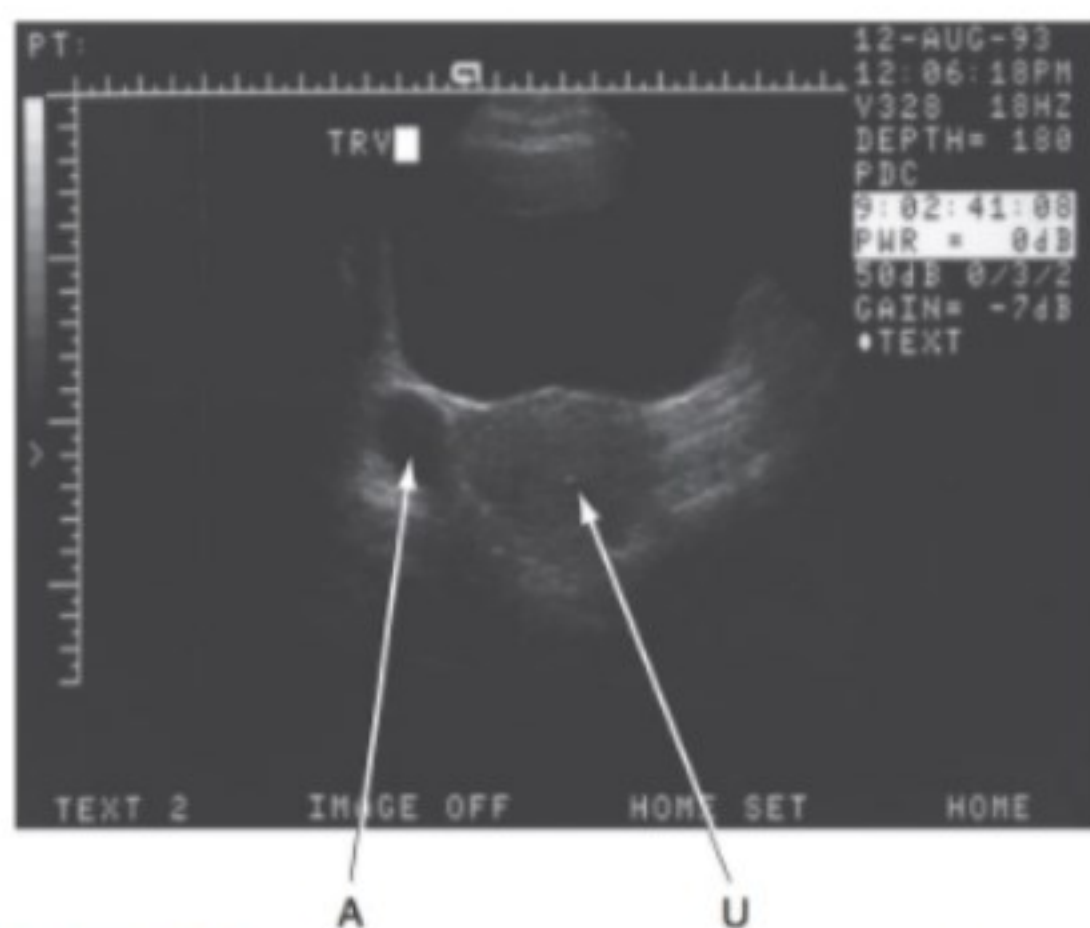
5. Culdocentese — A culdocentese, passagem vaginal de uma agulha no fundo de saco posterior, foi uma vez usada para confirmar a presença de hemoperitônio. Esta técnica tem sido agora substituída pela ultrassonografia transvaginal e raramente é feita na medicina moderna.

6. Imagem por ressonância magnética — A imagem por ressonância magnética é um útil adjunto à ultrassonografia em casos nos quais se suspeita de uma localização ectópica incomum. A localização da gravidez ectópica e o reconhecimento se cervical, na cicatriz da cesárea ou intersticial determinam as opções para tratamento e manejo. Nestes tipos de gravidez ectópica, o tratamento conservador com metotrexato é muitas vezes preferido e geralmente tentado antes da cirurgia para evitar a hemorragia catastrófica potencial associada nesses casos ao manejo cirúrgico.

► Tratamento

A. Manejo expectante

O manejo expectante é apropriado e pode ser bem-sucedido em uma população selecionada de pacientes. Em geral, estas mulheres devem ser assintomáticas, com níveis iniciais de hCG baixos e evidência de que a gravidez ectópica está espontaneamente se resolvendo (p.ex., diminuição dos níveis de hCG). Se o nível de hCG inicial for menor que 200 mIU/mL, 88% das pacientes vivenciam resolução com o manejo expectante. Essas mulheres devem ser ensinadas sobre os riscos potenciais da ruptura tubária, sangramento intra-abdominal e a necessidade de cirurgia de emergência.



▲ **Figura 13-7** Útero vazio (U) com massa anexial (A), suspeito de gravidez ectópica.

B. Manejo clínico

O metotrexato (MTX) é um fármaco que inibe a ação do diidrofolato redutase, inibindo desse modo a síntese de DNA. O MTX afeta os tecidos de proliferação ativa como medula óssea, mucosa intestinal, células malignas e tecido trofoblástico. Este antimetabólito pode ser considerado para mulheres que estão hemodinamicamente estáveis com uma gravidez ectópica confirmada ou se a suspeita clínica de gravidez ectópica for alta. Embora o tratamento da gravidez ectópica inicial com MTX tenha diminuído significativamente o número de mulheres que precisam de cirurgia, existem várias contraindicações ao seu uso.

O movimento cardíaco embrionário ou a presença de um saco gestacional maior do que 3,5 cm são contraindicações relativas ao MTX devido à taxa mais alta de falha do tratamento em pacientes com pelo menos um desses achados. O nível de hCG também é preditivo do sucesso do MTX. Com valores de hCG maiores do que 5.000 mIU/mL, a taxa de falha é 14% com uma dose única de MTX comparado com 3,7% com um esquema de dose múltipla. Como o MTX afeta os tecidos de rápida divisão dentro do corpo, ele não deve ser oferecido a mulheres com discrasias sanguíneas ou doença gastrointestinal ou respiratória ativa. O MTX é tóxico aos hepatócitos e é eliminado pelos rins; assim, o nível de creatinina sérica e as transaminases hepáticas devem estar normais antes da administração. As pacientes devem ser consideradas confiáveis para o acompanhamento (Quadro 13-2).

Existem três esquemas diferentes para a administração de MTX: dose única, duas doses e um protocolo de doses múltiplas fixo. A dose simples de 50 mg/m² de MTX é mais comumente usada, dada na forma de injeção intramuscular. Os níveis de hCG são medidos nos dias quatro e sete após o tratamento com uma diminuição esperada de 15% do dia quatro até o dia sete. Os níveis de hCG semanais são então verificados até o zero. Se os níveis de hCG não caírem adequadamente, aconselha-se uma segunda dose de MTX ou intervenção cirúrgica. Em geral, o esquema de dose múltipla fixo se mostrou o mais efetivo,

especialmente no tratamento de gestações mais avançadas e naquelas com atividade cardíaca embrionária. Contudo, estas pacientes podem sofrer mais efeitos colaterais e a adesão ao plano de tratamento pode ser mais difícil.

Não é incomum para as mulheres que recebem MTX terem um aumento na dor abdominal 2 a 3 dias após a administração, provavelmente a partir do efeito do fármaco sobre o tecido trofoblástico e a distensão tubária ou abortamento tubário. Apesar desse achado comum, o monitoramento da ruptura tubária durante a terapia com MTX é extremamente importante e a piora da dor deve sugerir uma avaliação imediata.

C. Tratamento cirúrgico

Anteriormente o suporte principal para a gravidez ectópica, o tratamento cirúrgico agora é principalmente reservado para pacientes com contraindicações ao manejo clínico e para aquelas com evidência de ruptura tubária. Apesar do declínio das taxas de manejo cirúrgico, a cirurgia permanece o tratamento mais definitivo para gestações ectópicas.

Em uma paciente hemodinamicamente estável, a laparoscopia é a abordagem-padrão para o manejo cirúrgico de uma gravidez ectópica conhecida ou suspeita que não é passível de tratamento clínico. Em alguns casos, cirurgias prévias com aderências intra-abdominais subsequentes tornam a laparotomia a abordagem preferida. As gestações tubárias podem ser tratadas com salpingostomia ou salpingectomia linear. A decisão de realizar um ou outro procedimento depende do desejo da paciente de fertilidade futura bem como da aparência da tuba contralateral. Se a tuba contralateral parecer anormal e a fertilidade for desejada, uma salpingostomia linear pode ser feita e a fertilidade futura parece ser melhorada. Nesta técnica, uma incisão é feita ao longo da tuba uterina, proximal à gravidez ectópica. O tecido gestacional é gentilmente removido da tuba com um esforço de remover a ectopia em uma só peça. As pacientes que se submetem à salpingostomia linear correm risco de ter tecido trofoblástico persistente e devem ser avaliadas com níveis de hCG semanais até ele ficar indetectável. Os níveis

Quadro 13-2 Contraindicações ao metotrexato no tratamento da gravidez ectópica

Contraindicações absolutas

- Amamentação
- Evidência explícita ou laboratorial de imunodeficiência
- Alcoolismo, doença hepática alcoólica (ou cirrose por álcool) ou outra doença hepática crônica
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa
- Sensibilidade conhecida ao metotrexato
- Doença pulmonar ativa
- Úlcera péptica
- Disfunção hepática, renal ou hematológica

Contraindicações relativas

- Saco gestacional maior do que 3,5 cm
- Movimento cardíaco embrionário

de hCG podem permanecer elevados em até 20% das pacientes que se submeteram à salpingostomia. Nesses casos, o MTX é administrado, com altas taxas de resolução. A salpingostomia linear também aumenta o risco da ocorrência de uma segunda gravidez ectópica nesta tuba, com taxas de até 15%. Em geral, se a tuba contralateral é normal, a salpingectomia deve ser realizada para reduzir o risco de gravidez ectópica subsequente.

A salpingectomia (remoção de uma tuba uterina) é preferida se a paciente tiver prole completa, se a tuba afetada parecer danificada, ou se a salpingostomia já tiver sido executada naquela tuba. A salpingectomia é uma técnica mais simples e carrega um risco mínimo de retenção de tecido trofoblástico e de sangramento tubário pós-operatório.

As gestações intersticiais são incomuns, sendo responsáveis por apenas 2 a 4% de todas as gestações ectópicas. O MTX e a cirurgia podem ser oferecidos a estas pacientes. O manejo expectante atualmente não é recomendado porque ele não foi bem estudado nessas pacientes e os riscos são considerados maiores do que nas ectópicas tubárias. As gestações intersticiais se implantam no corno uterino vascular e a ruptura subsequente pode causar sangramento significativo. O MTX é uma terapia de primeira linha razoável para o tratamento de pacientes assintomáticas com uma gravidez intersticial não rompida, com registro de taxas de sucesso maiores que 80%. Similar ao tratamento com MTX das gestações tubárias, o acompanhamento próximo e a educação da paciente são necessários. A cirurgia é uma opção para pacientes que desejam o manejo definitivo. A laparotomia foi, no passado, a abordagem cirúrgica padrão; contudo, várias técnicas laparoscópicas são agora descritas. O diagnóstico mais precoce tem permitido o manejo das gestações intersticiais com procedimentos cirúrgicos menos invasivos.

D. Tratamento de emergência

A cirurgia imediata é indicada quando o diagnóstico de uma gravidez ectópica rota é feito. Os hemoderivados devem ser imediatamente solicitados porque a transfusão muitas vezes é necessária. Não há espaço para o manejo conservador em uma paciente com uma gravidez ectópica rota. Mesmo pacientes que inicialmente se apresentam com sinais vitais normais podem rapidamente se tornar hemodinamicamente instáveis. Imunoglobulina Rh₀ (D) deve ser administrada para qualquer mãe Rh-negativa com o diagnóstico de gravidez ectópica porque pode ocorrer a sensibilização.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Medical Management of Ectopic Pregnancy*. ACOG Practice Bulletin No. 3. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2008.

Chang HJ, Suh CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: What are the risk factors? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:202. PMID: 20216415.

Ehrenberg-Buchner S, Sandadi S, Moawad N, Pinkerton J, Hurd W. Ectopic pregnancy: Role of laparoscopic treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:372. PMID: 19661753.

Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, Taylor SE, Hurd WW. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:15. PMID: 20096253.

Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:399. PMID: 16449130.

EXPOSIÇÃO A AGENTES FETOTÓXICOS

Muitos agentes nocivos são responsáveis pela alteração do processo biológico do desenvolvimento humano. Teratógenos reconhecidos incluem vírus (p.ex., rubéola, citomegalovírus, vírus da coriomeningite linfocítica congênita), fatores ambientais (p.ex., hipertermia, irradiação), agentes químicos (p.ex., mercúrio, álcool) e fármacos terapêuticos (p.ex., inibidores do sistema renina-angiotensina, talidomida, isotretinoína, varfarina, ácido valproico, carbamazepina).

► Avaliação

Ao avaliar a exposição aos teratógenos, é importante considerar a idade gestacional no momento da exposição. O desenvolvimento fetal é mais vulnerável durante a organogênese (2 a 8 semanas após a concepção). Também é importante a via de administração e a dose de uma medicação em particular, a duração da exposição e a eliminação materna e placentária. A passagem para a circulação placentária é necessária para um fármaco causar um efeito teratogênico. O Quadro 13-3 lista alguns dos efeitos adversos potenciais relacionados ao momento da exposição.

A avaliação dos estudos que examinam as exposições a agentes tóxicos é difícil devido ao grande número de possíveis agentes fetotóxicos e à complexa interação entre eles, à presença ou à ausência de influências que podem alterar os efeitos de um

Quadro 13-3 Efeitos adversos potenciais da exposição fetotóxica em estágios selecionados de desenvolvimento

Momento	Efeito adverso potencial
Pré-implantação (fertilização à implantação)	Aborto
Embrionário (2-9 semanas)	Aborto, malformações estruturais
Fetal (9-40 semanas)	Anormalidades ao sistema nervoso central, restrições de crescimento, anormalidades neurocomportamentais, efeitos reprodutivos, morte fetal

Dados de Bumimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2009;113:166. PMID: 19104374.

Quadro 13-4 Critérios usados para definir teratógenos humanos

Exposição comprovada em momentos cruciais durante o desenvolvimento humano
 Achados dismórficos consistentes em estudos epidemiológicos bem-conduzidos
 Defeitos específicos ou síndromes associadas consistentemente com teratógenos específicos
 Raros defeitos anômicos associados com exposição ambiental
 Teratogenicidade comprovada em modelos animais experimentais

Dados de Buhimschi, CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2009;113:166. PMID: 19104374.

Quadro 13-5 Teratógenos comuns e seus potenciais efeitos fetotóxicos

Teratógeno	Efeitos potenciais
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)	Exposição de primeiro trimestre Cardiovascular/malformações do SNC Exposição de segundo trimestre Oligo-hidrânio, anúria, insuficiência renal, contraturas no membro, hipoplasia pulmonar
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)	Sertralina: risco aumentado de onfalocele, defeitos septais atriais e ventriculares Paroxetina: aumento de 1,5-2,0 no risco de malformações cardíacas congênitas, anencefalia, onfalocele Todos os ISRS: Exposição tardia associada com angústia respiratória neonatal transitória
Anticonvulsivantes	Ácido valproico: aparência craniofacial distinta, anormalidades de membros, defeitos cardíacos, disfunção do SNC Carbamazepina: dismorfismo facial, retardo no desenvolvimento, espinha bífida, hipoplasia da falange distal e das unhas dos dedos Fenitoína: defeitos cardíacos congênitos, fissura de palato
Ansiolíticos (benzodiazepínicos)	Abstinência neonatal, hipotonia, cianose, síndrome da “criança hipotônica”
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida: restrição de crescimento, palato arqueado elevado, microcefalia, ponte nasal achatada, sindactilia, hipoplasia dos dedos
Hormônios/andrógenos	Acetato de medroxiprogesterona: Risco aumentado de hipospádia nos fetos masculinos Danazol: efeito androgênico sobre o feto feminino
Antimetabólitos (metotrexato)	Malformações craniofaciais, esqueléticas axiais, cardiopulmonares, gastrintestinais
Antitireoide	Propiltiouracil: hipotireoidismo fetal, aplasia da cútis Metimazol: bócio fetal, aplasia da cútis, atresia esofágica, atresia das coanas
Derivados da cumarina	Varfarina: hipoplasia nasal, microftalmia, hipoplasia das extremidades, restrição do crescimento, doença cardíaca, escoliose, surdez, malformações do SNC, retardo mental
Lítio	Arritmias cardíacas fetais e neonatais, hipoglicemia, diabetes insípido nefrogênico, anomalia de Ebstein, poli-hidrânio
Retinoides (isotretinoína)	Malformações do SNC, cardiovasculares, endócrinas graves, retardo mental

Dados de Buhimschi, CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2009;113:166.

Quadro 13-6 Teratogenicidade da rotulagem de fármaco requerida pela FDA¹

Categoria A: Estudos com seres humanos bem-controlados não mostraram qualquer risco fetal.
Categoria B: Estudos com animais não mostraram qualquer risco fetal; ou têm sugerido algum risco não confirmado em estudos controlados em mulheres; ou não existem estudos adequados disponíveis em mulheres.
Categoria C: Estudos com animais revelaram efeitos adversos; não existem estudos controlados adequados disponíveis em mulheres.
Categoria D: Algum risco fetal, mas os benefícios podem superar os riscos (p.ex., doença ameaçadora à vida, nenhum fármaco mais efetivo).
Categoria X: Anormalidades fetais em estudos com animais e com seres humanos; risco não superado pelo benefício. *Contraindicado na gravidez.*

¹ A Food and Drug Administration (FDA) estabeleceu cinco categorias de fármacos baseado em seu potencial de causar defeitos no nascimento em bebês nascidos de mulheres que os tomavam durante a gravidez. Por lei, o rótulo deve fornecer a informação disponível sobre a teratogenicidade.

agente e à presença ou à ausência de determinados genótipos que podem alterar a suscetibilidade individual. Portanto, critérios específicos para reconhecer os teratógenos nos seres humanos foram definidos (Quadro 13-4). O Quadro 13-5 lista os teratógenos comuns e seus potenciais efeitos fetotóxicos.

O aconselhamento dos pais deve incluir a revisão da história da exposição e a discussão do agente particular envolvido, bem como possíveis sequelas. Em alguns casos, a intervenção pode ser possível. Em outros casos, se a gravidez for encontrada se desenvolvendo anormalmente, os pais podem optar por abortar o feto afetado. O aconselhamento efetivo deve fornecer a melhor

informação disponível para ajudar os pais no que pode ser uma decisão extremamente difícil.

Os padrões da Food and Drug Administration dos Estados Unidos para rotulagem de fármacos com respeito a sua teratogenicidade são listados no Quadro 13-6.

Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2009;113:166. PMID: 19104374.

Van Gelder M, Van Rooij I, Miller R, Zielhuis G, Jong-van den Berg, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update* 2010;16:378. PMID: 20061329.

14

Complicações no final da gravidez

Ashley S. Roman, MD, MPH

TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Idade gestacional estimada de mais de 20 semanas e menos de 37 semanas
- ▶ Contrações uterinas regulares em intervalos frequentes
- ▶ Mudança cervical documentada ou dilatação ou apagamento cervical mensurável

▶ Patogênese

O trabalho de parto é o processo de contrações uterinas coordenadas que levam a apagamento e à dilatação cervical progressivos pelo qual o feto e a placenta são expelidos. O **trabalho de parto pré-termo** é definido como trabalho de parto que ocorre após 20 semanas, porém antes de 37 semanas de gestação. Embora não haja definição exata na literatura quanto à quantidade de contrações uterinas requeridas para trabalho de parto pré-termo, há consenso de que as contrações precisam ser regulares e em intervalos frequentes. Geralmente, mais de quatro contrações por hora são necessárias para provocar mudança cervical. As contrações uterinas não precisam ser dolorosas para provocar mudança cervical e podem se manifestar como contração abdominal, dor lombar ou pressão pélvica. Além disso, deve ser demonstrado apagamento ou dilatação cervical para satisfazer um diagnóstico de trabalho de parto pré-termo.

É importante distinguir trabalho de parto pré-termo de outras entidades clínicas similares, tais como incompetência istmo cervical (mudança cervical na ausência de contrações uterinas) e contrações uterinas pré-termo (contrações regulares na ausência de mudança cervical) porque o tratamento para essas situações é diferente. A incompetência istmo cervical pode requerer colocação de cerclagem, e as contrações uterinas pré-termo sem mudança cervical em geral são um fenômeno autolimitado que se resolve espontaneamente e não requer intervenção. Se as

membranas rompidas acompanham o trabalho de parto pré-termo, esses casos são classificados como ruptura prematura das membranas pré-termo (para abordagem de diagnóstico ver Ruptura prematura das membranas).

O parto pré-termo complica em aproximadamente 12% de todas as gestações nos Estados Unidos. É a causa número um de morbidade e mortalidade neonatais e causa 75% de mortes neonatais que não são devido a anomalias congênitas.

Treze por cento de todos os bebês são classificados como peso baixo ao nascer (menos de 2.500 g), dos quais 25% são bebês maduros de peso baixo no nascimento e aproximadamente 75% são verdadeiramente prematuros. O último grupo é responsável por quase dois terços das mortes infantis (cerca de 25.000 anualmente nos Estados Unidos). Cerca de 30% dos nascimentos prematuros devem-se ao cálculo errôneo da idade gestacional ou à intervenção médica requerida pela mãe ou pelo feto.

O cuidado de bebês prematuros é de alto custo. Comparados com os bebês a termo, aqueles nascidos prematuramente sofrem morbidade e mortalidade muito maiores (p.ex., distúrbios funcionais, anormalidades de crescimento e de desenvolvimento). Portanto, todo esforço é feito para prevenir ou inibir o trabalho de parto pré-termo. Se o trabalho de parto não puder ser inibido ou se for melhor continuar, ele deve ser conduzido com o mínimo trauma possível para a mãe e para o bebê.

Muitos distúrbios obstétricos, médicos e anatômicos são associados ao trabalho de parto pré-termo. Alguns dos fatores de risco são listados no Quadro 14-1. Abordagens detalhadas dessas condições são fornecidas em outros capítulos. A causa do trabalho de parto pré-termo em 50% das gestações, contudo, é idiopática. Embora várias ferramentas de escore de risco prospectivo estejam em uso, elas não demonstraram de forma convincente serem de valor.

▶ Prevenção

Infelizmente, existem poucas intervenções conhecidas para prevenir o trabalho de parto pré-termo. Para mulheres com uma história de parto pré-termo espontâneo prévio, há evidência indicando que progestogênios administrados via supositórios vaginais de progesterona ou por injeções intramusculares

Quadro 14-1 Fatores de risco associados ao trabalho de parto pré-termo.

Complicações obstétricas
<p>Em gravidez prévia ou atual</p> <p>Estado hipertensivo grave da gravidez</p> <p>Distúrbios anatômicos da placenta (p.ex., descolamento da placenta, placenta prévia, placenta circunvalada)</p> <p>Insuficiência placentária</p> <p>Ruptura prematura das membranas</p> <p>Poli-hidrâmnio ou oligo-hidrâmnio</p> <p>Bebê de baixo peso no nascimento ou prematuro prévio</p> <p>Estado socioeconômico baixo</p> <p>Idade materna < 18 anos ou > 40 anos</p> <p>Baixo peso pré-gravidez</p> <p>Raça não branca</p> <p>Gravidez múltipla</p> <p>Gestações entre intervalos curtos (< 3 meses)</p> <p>Ganho de peso inadequado ou excessivo durante a gravidez</p> <p>Aborto prévio</p> <p>Laceração prévia da cérvix ou do útero</p>
Complicações médicas
<p>Hipertensão pulmonar ou sistêmica</p> <p>Doença renal</p> <p>Doença cardíaca</p> <p>Infecção: pielonefrite, infecção sistêmica aguda, infecção do trato urinário, infecção do trato genital (p.ex., gonorreia, herpes simples, micoplasmose), infecção fetotóxica (p.ex., infecção por citomegalovírus, toxoplasmose, listeriose), infecção sistêmica materna (p.ex., pneumonia, influenza, malária), sepse intra-abdominal materna (p.ex., apendicite, colecistite, diverticulite)</p> <p>Tabagismo pesado</p> <p>Alcoolismo ou drogadição</p> <p>Anemia grave</p> <p>Desnutrição ou obesidade</p> <p>Ruptura de teratoma cístico benigno</p> <p>Úlcera gástrica ou duodenal perfurada</p> <p>Torção anexial</p> <p>Trauma ou queimaduras maternos</p>
Complicações cirúrgicas
<p>Qualquer procedimento intra-abdominal</p> <p>Conização da cérvix</p> <p>Incisão prévia no útero ou na cérvix (p.ex., cesariana)</p>
Anomalias do trato genital
<p>Útero bicornio, subseptado ou unicornio</p> <p>Incompetência cervical congênita</p>

semanais de caproato de 17- α hidroxiprogesterona iniciando em 16 a 20 semanas até aproximadamente 36 a 37 semanas reduz o risco de parto pré-termo recorrente em cerca de 30%. Além disso, a progesterona vaginal também pode reduzir o risco de parto pré-termo em mulheres cuja ultrassonografia transvaginal no segundo trimestre mostrou uma cérvix curta. Porém, à parte dessas intervenções específicas, pouco podemos fazer para prevenir o trabalho de parto pré-termo.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Contrações uterinas — Contrações uterinas regulares em intervalos frequentes conforme documentado por tocômetro ou palpação uterina, geralmente mais de duas em meia hora.

2. Dilatação e apagamento da cérvix — Isso pode ser estabelecido por exame clínico ou por ultrassonografia transvaginal. Mudança cervical documentada em dilatação ou apagamento de pelo menos 1 cm ou uma cérvix que é bem apagada e dilatada (pelo menos 2 cm) na admissão é considerada diagnóstica. Na ultrassonografia transvaginal, um comprimento da cérvix menor do que o 10º percentil (geralmente de 2,5 cm ou menos) também é sugestivo de apagamento cervical.

3. Outros sinais — Muitas pacientes se apresentam com secreção vaginal mucosa sanguinolenta ou "mostra de sangue". Sangramento vaginal mais significativo deve ser avaliado para descolamento da placenta ou placenta prévia. Além disso, as pacientes podem relatar um aumento na secreção vaginal ou passagem do tampão mucoso.

B. Avaliação

A avaliação deve incluir determinação do seguinte:

1. Idade gestacional — A idade gestacional deve ser entre 20 e 37 semanas de idade gestacional estimada (IGE), que deve ser calculada com base na data da última menstruação (DUM) ou data da concepção, se conhecida, ou na estimativa ultrassonográfica prévia se essas forem incertas.

2. Peso fetal — Deve-se ter cuidado para determinar o tamanho fetal por ultrassonografia.

3. Parte de apresentação — A parte de apresentação deve ser observada porque a apresentação anormal é mais comum em estágios iniciais da gestação.

4. Monitoramento fetal — O monitoramento fetal contínuo deve ser realizado para verificar o bem-estar fetal.

5. Tocodinamometria — A tocodinamometria deve ser realizada para confirmar a presença e a frequência de contrações.

6. Exame físico — O exame físico deve ser realizado para avaliar dilatação cervical, ruptura de membranas (ver seção sobre Ruptura prematura das membranas), sensibilidade uterina, sangramento vaginal e febre.

C. Estudos laboratoriais

1. Hemograma completo com diferencial.
2. Urina obtida por cateter para exame de urina, cultura e teste de sensibilidade.
3. Exame de ultrassonografia para tamanho fetal, posição e localização da placenta.

4. A amniocentese pode ser útil para verificar a maturidade pulmonar fetal nos casos em que a IGE é incerta, o tamanho do feto está em conflito com a data estimada da concepção (muito pequeno, sugerindo restrição de crescimento intrauterino, ou muito grande, sugerindo IGE mais avançada), ou o feto tem IGE maior do que 34 semanas. Especificamente, o líquido amniótico pode ser testado para razão lecitina/esfingomielina (L/E), a presença de fosfatidilglicerol, teste de polarização fluorescente, ou contagem de corpos lamelares. A amniocentese também deve ser realizada nos casos em que há suspeita de corioamnionite; o líquido deve ser testado para coloração de Gram, cultura bacteriana, níveis de glicose, contagem celular e, se disponível, nível de interleucina 6.
5. O exame com espéculo deve ser realizado. Culturas cervicais devem ser enviadas para gonorreia e clamídia. Um exame citológico deve ser realizado para procurar sinais de vaginose bacteriana. Culturas de estreptococos do grupo B (GBS) devem ser obtidas da mucosa vaginal e retal. Um *swab* também pode ser usado para testar qualquer líquido na vagina para ver se é líquido amniótico (ver seção sobre Ruptura prematura das membranas).
6. Exame hematológico em casos associados com sangramento vaginal (ver Capítulo 18).
7. Kits de teste de fibronectina fetal foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) como um meio de avaliar o risco de parto pré-termo em pacientes com trabalho de parto pré-termo. Um *swab* cervicovaginal é obtido para procurar a presença de fibronectina fetal. Um teste negativo é efetivo em identificar mulheres com baixo risco de parto iminente (dentro de duas semanas). Um resultado de teste positivo, contudo, é menos sensível em predizer parto pré-termo. O teste pode ser útil em identificar pacientes com baixo risco de parto pré-termo que podem ser tratadas em uma base ambulatorial.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui contrações pré-termo sem trabalho de parto (i.e., sem mudança cervical) e insuficiência cervical (i.e., dilatação cervical sem contrações uterinas). Contudo, exames e sinais clínicos podem ajudar a distinguir entre esses sintomas.

► Complicações

A complicação primária do trabalho de parto pré-termo é o nascimento pré-termo e a prematuridade resultante do bebê. O tratamento é direcionado para reduzir a probabilidade de nascimento pré-termo e reduzir o risco de complicações relacionadas à prematuridade no bebê, tais como síndrome do desconforto respiratório agudo e lesão neurológica.

► Tratamento

Decisões quanto ao manejo são feitas com base na IGE, no peso estimado do feto e na existência de contraindicações para impedir

Quadro 14-2 Alguns casos nos quais o trabalho de parto pré-termo não deve ser impedido

Fatores maternos
Doença hipertensiva grave (p.ex., exacerbação aguda de hipertensão crônica, eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave)
Doença pulmonar ou cardíaca (p.ex., edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, doença valvular, taquiarritmias)
Dilatação cervical avançada (> 4 cm)
Hemorragia materna (p.ex., descolamento da placenta, placenta prévia, coagulação intravascular disseminada)
Fatores fetais
Morte fetal ou anomalia letal
Sofrimento fetal
Infecção intrauterina (corioamnionite)
Tratamento que adversamente afeta o feto (p.ex., sofrimento fetal devido à tentativa de impedir o trabalho de parto)
Peso fetal estimado \geq 2.500 g
Eritroblastose fetal ou hidropsia fetal
Retardo de crescimento intrauterino grave

o trabalho de parto. O Quadro 14-2 lista os fatores que indicam que se deve permitir que o trabalho de parto continue. Uma vez que é determinado que a paciente não tem nenhuma dessas contraindicações, o manejo do trabalho de parto pré-termo depende da idade gestacional fetal. Geralmente, o manejo cai em uma de duas categorias: manejo expectante (observação) ou intervenção. Para gestações entre 24 e 34 semanas de IGE, a intervenção com corticosteroides mostrou ser benéfica na redução das taxas de morbidade e mortalidade neonatais. Embora a eficácia de tocolise tenha sido muito debatida, normalmente aceita-se que haja um atraso de no mínimo 48 horas para a ocorrência do parto. Como esse intervalo pode ser usado para administração de corticosteroide, a tocolise é favorecida em muitos centros.

Extremos de idade gestacional pré-termo apresentam problemas especiais. Os fetos de gestações muito prematuras (20 a 23 semanas; IGE ou peso fetal estimado [PFE] menor do que 550 g) geralmente não são considerados viáveis. Se essas gestações puderem ser continuadas por mais algumas semanas, os fetos se tornarão viáveis, mas possuem alto risco de morbidade significativa se nascerem nesse período pré-viável e sobreviverem. Além disso, a intervenção carrega riscos significativos para a mãe, incluindo os riscos de repouso prolongado no leito e efeitos colaterais de tocolise. Por causa desses riscos, o manejo expectante é uma alternativa aceitável e, em determinados casos, preferível para intervenção. As mães que escolhem intervenção em vez de manejo expectante devem ser extensamente aconselhadas por uma equipe multidisciplinar, incluindo o neonatologista, o obstetra e o assistente social.

Inversamente, uma vez que a gravidez continua por mais de 34 a 37 semanas de IGE ou o PFE é maior do que 2.500 g, a taxa de mortalidade fetal está dentro de 1% em 37 semanas. A morbidade fetal é menos grave e raramente é uma causa de seqüela a longo prazo. Além disso, corticosteroides não mostraram ser

benéficos em fetos dessa idade ou tamanho. Portanto, o manejo expectante geralmente é o curso de ação recomendado. Vários fatores devem ser considerados quando se decide entre intervenção e manejo expectante, incluindo a certeza das IGE da paciente, o PFE, a presença de problemas maternos que podem retardar a maturidade pulmonar fetal como diabetes melito e história familiar de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) de início tardio.

Existem outros casos nos quais fatores maternos ou fetais indicam que o trabalho de parto pré-termo deve continuar independentemente da idade gestacional. O Quadro 14-2 lista os casos em detalhes.

A seguir, está um protocolo para manejo de gestações com trabalho de parto pré-termo entre 24 e 34 semanas de gestação.

A. Repouso no leito

O papel do repouso no leito no manejo do trabalho de parto é controverso. As metanálises não conseguiram demonstrar prolongamento da gravidez. O repouso no leito está associado com um risco aumentado de tromboembolismo materno. No mínimo, o repouso no leito pode ser aconselhado particularmente durante a avaliação inicial de um episódio de trabalho de parto pré-termo para permitir monitoramento fetal e materno intenso.

B. Corticosteroides

A administração de corticosteroides para acelerar a maturidade pulmonar fetal tornou-se o padrão de cuidado nos Estados Unidos para todas as mulheres entre 24 e 34 semanas de IGE em risco de parto pré-termo dentro dos sete dias seguintes. Isso mostrou diminuição na incidência de sofrimento respiratório neonatal, hemorragia intraventricular e mortalidade neonatal. Os esteroides podem ser dados de acordo com um de dois protocolos: (1) 12 mg de betametasona intramuscular (IM) a cada 24 horas até um total de duas doses; ou (2) 6 mg de dexametasona IM a cada 12 horas até um total de quatro doses.

Os benefícios ideais de corticosteroides antenatais são vistos 24 horas após a administração, pico em 48 horas e continuam por pelo menos sete dias. Se a terapia para trabalho de parto pré-termo for bem-sucedida e a gravidez continuar além de duas semanas, existem dados que sugerem que um único curso repetido de esteroides pode ser benéfico se o risco de parto pré-termo permanecer alto e a paciente tiver menos de 33 semanas. Mais de dois cursos, contudo, podem estar associados com anormalidades de crescimento fetal e retardo de desenvolvimento motor no bebê. Em termos de segurança de um ou dois cursos de esteroides antenatais, não parece haver um risco aumentado de infecção ou supressão das glândulas suprarrenais com administração de esteroide, e o acompanhamento de longo prazo dos fetos que receberam um ou dois cursos de esteroides antenatais não mostra sequelas que possam ser atribuídas diretamente à administração de esteroide.

C. Tocólise

Se a paciente continuar tendo contrações e entrar em um grupo de alto risco com base em uma história de parto pré-termo, fibronectina positiva, cérvix curta na ultrassonografia transvaginal,

ou mudança de dilatação no exame cervical, a terapia tocolítica pode ser iniciada. Quando se usa tocólise para tratar trabalho de parto pré-termo, é importante manter os seguintes objetivos em mente. O objetivo a curto prazo é continuar a gravidez por 48 horas após a administração de esteroide, depois do que o efeito máximo dos esteroides pode ser atingido. O objetivo a longo prazo é continuar a gravidez além de 34 a 36 semanas (dependendo da instituição), quando a morbidade e a mortalidade fetal pontuais são drasticamente reduzidas e a tocólise pode ser interrompida.

A terapia tocolítica deve ser considerada na paciente com dilatação cervical menor do que 5 cm. A tocólise bem-sucedida é geralmente considerada com menos de 4 a 6 contrações por hora sem mudança cervical adicional.

Os betamiméticos e a nifedipina são os agentes tocolíticos mais comumente usados. A decisão de usar um tocolítico específico deve ser cuidadosamente considerada por causa das contraindicações e dos efeitos colaterais associados com cada agente (Quadro 14-3).

1. Agentes adrenérgicos betamiméticos — Os agentes adrenérgicos beta-miméticos atuam diretamente sobre os receptores beta (β_2) para relaxar o útero. Seu uso é limitado por efeitos colaterais cardiovasculares relacionados à dose, incluindo edema pulmonar, SDRA do adulto, pressão arterial sistólica elevada e pressão arterial diastólica reduzida e taquicardia materna e fetal. Outros efeitos relacionados à dose são nível de potássio sérico diminuído e aumento da glicose sanguínea e dos níveis de insulina no plasma e acidose láctica. As contraindicações médicas maternas para o uso de agentes β -adrenérgicos incluem doença cardíaca, hipertireoidismo, hipertensão não controlado ou hipertensão pulmonar, asma que requer fármacos simpatomiméticos ou corticosteroides para alívio, diabetes não controlada e doença renal ou hepática crônica. Os efeitos comumente observados durante a administração intravenosa são palpitações, tremores, nervosismo e insônia. O betamimético comumente usado é a terbutalina. Embora tenha sido usada no passado, a ritodrina não é mais comercializada. Por causa dos efeitos colaterais, a tocólise com betamiméticos nos Estados Unidos é hoje limitada quase exclusivamente para injeções intermitentes subcutâneas como um método de temporizar e fazer o rastreamento das pacientes antes do tratamento definitivo com outros agentes.

Embora não aprovada pelo FDA para uso como tocolítico, a terbutalina tem sido estudada nos Estados Unidos e é amplamente usada como um agente tocolítico. Para tocólise, ela é administrada via bólus subcutâneo. Dado o potencial para toxicidade cardíaca materna, a terbutalina só deve ser usada por um máximo de 48 a 72 horas e apenas deve ser usada em um ambiente hospitalar.

2. Sulfato de magnésio — Embora seu mecanismo exato de ação seja desconhecido, o sulfato de magnésio parece inibir a captação de cálcio nas células musculares lisas, reduzindo a contratilidade uterina. A eficácia do magnésio é debatida, mas vários estudos pequenos mostraram um efeito comparável ao dos betamiméticos, e ele pode ser mais bem tolerado do que os betamiméticos. O sulfato de magnésio pode parecer ter menos

Quadro 14-3 Efeitos colaterais e complicações de tocolíticos comuns

Tocolítico	Efeitos maternos	Efeitos fetais/neonatais
Betamiméticos (ritodrina, terbutalina)	Edema pulmonar Hipotensão Taquicardia Náusea/vômitos Hiperglicemia Hipocalemia Arritmias cardíacas	Taquicardia Hiperglicemia Hipoglicemia Íleo Possível risco aumentado de hemorragia intraventricular
Sulfato de magnésio	Rubor Náusea/vômitos Cefaleia Fraqueza muscular generalizada Falta de ar Diplopia Edema pulmonar Dor torácica Hipotensão Tetania Depressão respiratória	Letargia Hipotonia Depressão respiratória
Indometacina	Efeitos gastrintestinais: náusea/vômitos, azia, sangramento Distúrbios de coagulação Trombocitopenia Insuficiência renal Hepatite Pressão arterial elevada em pacientes hipertensas Hipotensão	Disfunção renal Oligo-hidrânio Hipertensão pulmonar Ducto arterial potente pós-parto Constricção prematura do ducto arterial intraútero Risco aumentado de enterocolite necrosante e hemorragia intraventricular Taquicardia
Nifedipina	Taquicardia Cefaleia Rubor Tontura Náusea/vômitos	Hipotensão

probabilidade de causar efeitos colaterais graves do que os betamiméticos, mas sua amplitude terapêutica é próxima da amplitude na qual ele causará depressão respiratória e cardíaca. Portanto, as pacientes que recebem sulfato de magnésio devem ser monitoradas de modo constante para sinais de toxicidade, com verificações frequentes de reflexos tendinosos profundos, exames pulmonares e cálculos exatos do seu equilíbrio hídrico. Esses efeitos podem ser revertidos pelo gliconato de cálcio (10 mL de uma solução a 10% administrada via intravenosa) e esse antídoto deve ser mantido ao lado do leito quando o sulfato de magnésio é utilizado.

3. Bloqueadores do canal de cálcio — Os bloqueadores do canal de cálcio como a nifedipina funcionam como tocolíticos inibindo a captação de cálcio nas células musculares lisas uterinas via canais dependentes da voltagem, reduzindo assim a contratilidade uterina. Vários estudos têm mostrado que a nifedipina é igualmente ou mais eficaz do que os betamiméticos

no trabalho de parto pré-termo. Outras vantagens são sua baixa incidência de efeitos colaterais maternos e facilidade de administração. A nifedipina pode ser administrada via oral. Um regime comum para tocolise é 20 mg de nifedipina via oral, depois 10 a 20 mg via oral a cada 6 horas até as contrações diminuírem.

4. Inibidores da síntese de prostaglandina — Os inibidores da síntese de prostaglandina como a indometacina mostraram ser tão eficazes quanto a ritodrina para tocolise, no entanto seu uso tem sido limitado por efeitos fetais potencialmente graves. A indometacina funciona como um tocolítico inibindo a síntese de prostaglandina, um importante mediador na contratilidade do músculo liso uterino. As vantagens da indometacina são sua facilidade de administração (ela pode ser administrada via retal ou oral) e sua potente atividade tocolítica. Contudo, ela tem sido associada com oligo-hidrânio e fechamento prematuro do ducto arterioso. Em bebês prematuros nascidos antes de 30 semanas de IGE, alguns estudos demonstraram um risco aumentado de

hemorragia intracraniana, enterocolite necrosante e ducto arterial patente após o nascimento. Um regime comum para tocolise é indometacina, 100 mg por dose de carga retal (ou 50 mg via oral), depois 25 a 50 mg via oral ou retal a cada 4 a 6 horas. A ultrassonografia deve ser realizada a cada 48 a 72 horas para verificar oligo-hidrânio. Por causa dos efeitos fetais potencialmente graves, muitos centros limitam seu uso a bebês com menos de 32 semanas de IGE e sua duração de uso para menos de 48 horas.

5. Tratamento com múltiplos tocolíticos — Todos os tocolíticos possuem taxas de falha significativas; portanto, se um tocolítico estiver falhando, este agente deve ser interrompido e um outro agente deve ser experimentado. O uso de múltiplos tocolíticos ao mesmo tempo parece ter um efeito tocolítico aditivo, mas também parece aumentar o risco de efeitos colaterais graves. Por exemplo, o sulfato de magnésio usado em combinação com nifedipina teoricamente pode causar hipotensão materna grave. Igualmente, o sulfato de magnésio suplementado por 1 a 2 doses de terbutalina subcutânea pode ser seguro e efetivo, mas o tratamento sustentado com os dois pode aumentar o risco de edema pulmonar para a paciente. Deve ser lembrado que a paciente que tem dificuldade em fazer tocolise pode ter uma corioamnionite não reconhecida ou descolamento da placenta, condições que podem ser contra-indicações para uso de qualquer tocolise.

6. Resultados da terapia tocolítica — Com todos os tocolíticos, um ponto pode ser alcançado no qual terapia adicional não é indicada. Isso pode ser devido à resposta materna ou fetal adversa ao progresso do trabalho de parto. Assim, se a dilatação cervical alcançar 5 cm, o tratamento deve ser considerado uma falha e ser abandonado. Inversamente, se o trabalho de parto recomeça após um período de quiescência, o tratamento deve ser cuidadosamente considerado porque a recrudescência das contrações pode ser um sinal de infecção intrauterina. Em alguns casos, o tratamento pode ser reinstituído usando o mesmo fármaco ou um fármaco diferente.

D. Antibióticos

A terapia antibiótica como um tratamento de trabalho de parto e um meio de prolongar a gravidez tem sido estudada e não mostrou benefício em retardar o parto pré-termo nessa população de pacientes. As pacientes com trabalho de parto pré-termo devem iniciar com antibióticos para prevenção de infecção por GBS neonatal se o estado de GBS da paciente for positivo ou desconhecido. Utiliza-se penicilina ou ampicilina como agentes de primeira linha; cefazolina, clindamicina, eritromicina ou vancomicina podem ser usadas se a paciente for alérgica à penicilina. Se a paciente for bem-sucedida na tocolise e não houver sinais de parto iminente ou se a cultura de GBS retovaginal mais recente da paciente (dentro de cinco semanas) for negativa, a profilaxia para GBS pode ser interrompida.

E. Sulfato de magnésio para neuroproteção fetal/neonatal

Vários grandes estudos recentes têm mostrado um risco reduzido de paralisia cerebral em fetos expostos ao sulfato de magnésio no útero. O maior estudo dos Estados Unidos demonstrou uma redução significativa na paralisia cerebral moderada a grave em crianças com 2 anos de idade ou mais que receberam sulfato de magnésio imediatamente antes do parto. Os candidatos ideais para magnésio para essa indicação não são bem definidos, mas é sensato oferecer sulfato de magnésio para qualquer mulher entre 24 e 32 semanas de gestação imediatamente antes do parto para reduzir o risco de resultados neurológicos adversos (Quadro 14-4).

F. Conduta de trabalho de parto e parto

Os bebês prematuros com menos de 34 semanas devem nascer em um hospital equipado com unidade de tratamento intensivo neonatal sempre que possível, porque a transferência entre hospitais após o nascimento é mais perigosa. Embora a via de parto para bebês com muito baixo peso tenha sido intensamente debatida, não há evidência conclusiva de um benefício para cesariana

Quadro 14-4 Protocolo para uso de sulfato de magnésio para neuroproteção fetal

Critérios para admissão ao protocolo
Parto pré-termo antecipado dentro de 2 a 24 horas. Idade gestacional de 24 a 31 semanas e seis dias foi confirmada. Quaisquer contra-indicações específicas ao tratamento com sulfato de magnésio foram descartadas.
Protocolo
Iniciar infusão intravenosa de dose de ataque de sulfato de magnésio, 6 g durante 20 a 30 minutos, seguida por uma infusão de manutenção de 2 g por hora. Se o parto não ocorrer após 12 horas e não for mais considerado iminente, a infusão pode ser interrompida. Se mais de 6 horas tiverem passado desde a interrupção de sulfato de magnésio e novamente acredita-se que o parto é iminente, uma outra dose de ataque pode ser dada seguida por infusão de manutenção.

Quadro 14-5 Sobrevida neonatal aproximada de bebês pré-termo¹

Idade gestacional (semanas)	Peso no nascimento (g)	Sobreviventes (%)	Sobreviventes intactos ² (%)
24-25	500-750	60	35
25-27	751-1.000	75	60
28-29	1.000-1.250	90	80
30-31	1.251-1.500	96	90
32-33	1.500-1.750	99	98
> 34	1.751-2.000	100	99

¹ Nascidos em um centro de cuidado terciário.

² Intactos: definidos como criança sem incapacidade importante como cegueira, surdez ou paralisia cerebral.

de rotina. As indicações para cesariana são as indicações obstétricas usuais, incluindo estado fetal não tranquilizador, má apresentação e história de cesariana prévia. Se o parto cesariana for indicado, a decisão para operar é baseada na maturidade do feto e no prognóstico para sobrevida. Em casos limítrofes (23 a 24 semanas de gestação e 500 a 600 g de PFE), os desejos dos pais com relação à intervenção assumem um lugar importante. Quando se realiza uma cesariana, é importante verificar que a incisão uterina é adequada para extração do feto sem demora ou trauma desnecessário. Isso pode requerer uma incisão vertical quando o segmento uterino mais baixo está incompletamente desenvolvido. O trauma para o recém-nascido pode ser minimizado por parto *en caul*.

Quando o nascimento segue o uso fracassado de agentes tocolíticos parenterais, considere os potenciais efeitos adversos residuais desses fármacos. Os agentes β -adrenérgicos podem causar hipotensão neonatal, hipoglicemia, hipocalcemia e íleo. O sulfato de magnésio pode ser responsável por depressão respiratória e cardíaca.

G. pH do cordão e gases sanguíneos

Os escores Apgar são muitas vezes baixos em bebês com baixo peso no nascimento. Esse achado não indica asfixia ou estado comprometido, mas simplesmente reflete a imaturidade dos sistemas fisiológicos. Portanto, é crucial obter pH do cordão umbilical e medidas dos gases sanguíneos para bebês prematuros (e outros de alto risco) a fim de documentar o estado no nascimento. As medidas do pH do cordão e dos gases sanguíneos também podem ser úteis em reconstruir eventos intraparto, esclarecer medidas de ressuscitação e determinar a necessidade de cuidado neonatal mais intensivo.

► Prognóstico

O cuidado neonatal excelente na sala de parto e no berçário irá assegurar um bom prognóstico para o bebê pré-termo (ver

Capítulo 22). Os bebês com peso mais baixo ao nascer possuem uma chance menor de sobrevivência e uma chance maior de sequelas permanentes em relação direta com o tamanho. Fazer generalizações quanto às taxas de sobrevivência e sequelas é difícil por causa das muitas causas de parto pré-termo, os diferentes níveis de cuidado perinatal e as diferenças institucionais na série relatada. Contudo, quadros gerais para sobrevida e morbidade foram relatados e são úteis para aconselhar as pacientes (Quadro 14-5).

Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomized controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905. PMID: 18753646.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Assessment of Risk Factors for Preterm Birth. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists*. ACOG Practice Bulletin No. 31. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2001.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Use of Progesterone to Reduce Preterm Birth*. ACOG Committee Opinion No. 419. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2008.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Magnesium Sulfate Before Anticipated Preterm Birth for Neuroprotection*. ACOG Committee Opinion No. 455. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2010.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation*. ACOG Committee Opinion No. 475. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2011.

Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1581-1587. PMID: 11585480.

Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: The ORACLE II randomised trial. *Lancet* 2001;357:989-994. PMID: 11293641.

RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ História de um jato de líquido da vagina ou secreção vaginal aquosa.
- ▶ Demonstração de líquido amniótico na vagina no exame físico.
- ▶ Ausência de trabalho de parto ativo.

▶ Patogênese

A ruptura das membranas pode ocorrer em qualquer momento durante a gravidez. A ruptura prematura das membranas (PROM, do inglês, *premature rupture of the membranes*) é definida como ruptura das membranas antes do início do trabalho de parto ativo. Ela se torna um problema particular se o feto for pré-termo (ruptura prematura das membranas pré-termo [PPROM, do inglês, *proterm premature rupture of membranes*]) ou, no caso de um feto a termo, se o período de tempo entre a ruptura das membranas e o início do trabalho de parto for prolongado. Se passar 24 horas entre a ruptura das membranas e o início do trabalho de parto, o problema é o de PROM prolongada.

A causa exata de ruptura não é conhecida, embora muitas condições estejam associadas com PROM (Quadro 14-6). A PROM ocorre em aproximadamente 10,7% de todas as gestações. Em aproximadamente 94% dos casos, isso ocorre a termo ou em 37 semanas ou mais (cerca de 20% destes são casos de ruptura prolongada). Fetos pré-termo (menos de 37 semanas) são responsáveis por aproximadamente 5% do número total de casos de PROM.

A fisiopatologia da PROM não é bem compreendida. Os fatores de risco incluem hemorragia decidual, uma história de parto pré-termo espontâneo em uma gravidez prévia, colonização bacteriana das membranas e procedimentos invasivos como amniocentese. A PROM é uma causa importante de trabalho de parto pré-termo, prolapso do cordão, descolamento da placenta e infecção intrauterina. A corioamnionite é uma sequela importante de PROM e pode preceder endometriíte ou sepse do recém-nascido.

Na ruptura extremamente prolongada das membranas, o feto pode ter uma aparência similar à da síndrome de Potter (i.e.,

características faciais achatadas, formação de dobras da pele). Se a ruptura das membranas com oligo-hidrânio subsequente ocorre inicialmente na gravidez em menos de 26 semanas de IGE, ela pode causar hipoplasia pulmonar e defeitos de posicionamento dos membros no recém-nascido.

▶ Prevenção

Como com o trabalho de parto pré-termo, existem poucas intervenções conhecidas para prevenir PPRM. Para mulheres com uma história de um parto pré-termo espontâneo prévio, há evidência indicando que os progestogênios administrados via supositórios vaginais de progesterona ou injeções intramusculares semanais de 17- α caproato de hidroxiprogesterona a partir de 16 semanas até aproximadamente 36 a 37 semanas reduz o risco de parto pré-termo recorrente em aproximadamente 30%. Além disso, a progesterona vaginal também pode reduzir o risco de parto pré-termo em mulheres que apresentam uma cérvix curta na ultrassonografia transvaginal no segundo trimestre. Porém, com exceção dessas intervenções específicas, pouco podemos fazer para prevenir PPRM.

▶ Achados clínicos

A. Sintomas

A avaliação diagnóstica deve ser eficiente e cuidadosamente conduzida para minimizar o número de exames vaginais e o risco de corioamnionite. Os sintomas são a chave para o diagnóstico; a paciente geralmente relata um jato súbito de líquido ou vazamento contínuo. Sintomas adicionais que podem ser úteis incluem a cor e a consistência do líquido e a presença de manchas de verniz ou mecônio, tamanho reduzido do útero e proeminência aumentada do feto à palpação.

B. Exame com espéculo estéril

Uma etapa mais importante no diagnóstico acurado é o exame com um espéculo estéril. Esse exame é a chave para diferenciar PROM de hidrorreia da gravidez, vaginite, secreções vaginais aumentadas e incontinência urinária. O examinador deve procurar os três achados comprobatórios legítimos associados com PROM:

1. Lago — o acúmulo de líquido amniótico no fórnice posterior.

Quadro 14-6 Doenças e distúrbios associados à ruptura prematura das membranas

Infecção materna (p.ex., infecção do trato urinário, infecção do trato genital inferior, doenças sexualmente transmitidas)
Infecção intrauterina
Insuficiência cervical
Gestações prévias múltiplas
Polidrânio
Déficit nutricional
Diminuição das forças de tensão das membranas
História de ruptura prematura das membranas ou parto pré-termo em uma gestação anterior

2. Teste de nitrazina — uma haste flexível estéril deve ser usada para coletar líquido do fórnice posterior e ser aplicada ao papel de nitrazina (fenaftazina). Na presença de líquido amniótico, o *Nitrazine paper* fica azul, demonstrando um pH alcalino (7,0 a 7,25).
3. Samambaia — Líquido do fórnice posterior é colocado em uma lâmina, e deixa-se a lâmina secar. O líquido amniótico formará um padrão de cristalização tipo samambaia.

Juntos, esses três achados confirmam a ruptura das membranas, embora vários fatores possam produzir resultados falso-positivos. O pH alcalino no teste de Nitrazina também pode ser causado por infecções vaginais ou a presença de sangue ou de sêmen na amostra. O muco cervical pode causar samambaia, mas normalmente irregular e menos extensa do que com PROM. Durante o exame com espéculo, a cérvix da paciente deve ser visualmente inspecionada para determinar o grau de dilatação e apagamento e a presença de prolapso de cordão. Se o lago vaginal for significativo, ele pode ser coletado e enviado para determinação da maturidade pulmonar fetal se a idade gestacional for maior do que 32 semanas. As secreções cervicais também devem ser enviadas para cultura, e um exame citológico deve ser realizado.

Se não for encontrado líquido livre, um coxim seco deve ser colocado sob o períneo da paciente e deve-se observar se há vazamento. Outros testes comprobatórios para PROM incluem perda visível de líquido do orifício cervical quando a paciente tosse ou realiza uma manobra de Valsalva durante o exame com espéculo e oligo-hidrânio no exame de ultrassonografia. Se o examinador ainda não puder confirmar ruptura das membranas e a história da paciente for altamente suspeita de PROM, pode ser necessário realizar amniocentese e injetar uma solução diluída de corante índigo carmim. Isso pode ser feito após remoção de líquido amniótico para teste de maturidade pulmonar, análise para evidência de infecção intra-amniótica subaguda e possível cultura e teste de sensibilidade. Após 15 a 30 minutos, o exame do coxim perineal da paciente revelará coloração azul se as membranas estiverem rompidas.

C. Exame físico

Uma vez que a PROM é confirmada, é necessário um exame físico cuidadoso para buscar outros sinais de infecção. Dado o risco de infecção, não há indicação de exame cervical digital se a paciente está em trabalho de parto precoce. O exame com espéculo estéril é suficiente para distinguir entre trabalho de parto inicial e avançado.

D. Estudos laboratoriais

Os estudos laboratoriais iniciais devem incluir um hemograma completo com diferencial. Nas gestações pré-termo, a avaliação também deve incluir urina coletada por cateterização para exame de urina, cultura e teste de sensibilidade e exame de ultrassonografia para tamanho fetal e índice de líquido amniótico. Para pacientes entre 32 e 34 semanas, uma amostra de líquido amniótico coletado do lago vaginal ou via amniocentese pode ser enviada para estudos de maturidade pulmonar fetal. Além disso, muitos centros realizam amniocentese em todas as mulheres com

PPROM antes de 34 semanas para testar a evidência de infecção intra-amniótica.

E. Corioamnionite

Em todos os casos de corioamnionite, é mais seguro para o feto ser expulso do que ser retido no útero. Os organismos mais comuns que causam corioamnionite são aqueles que ascendem da vagina (p.ex., *Escherichia coli*, *Bacteroides*, GBS, estreptococos do grupo D e outros anaeróbios). Os sinais mais confiáveis de infecção incluem os seguintes: (1) Febre — a temperatura deve ser verificada a cada 4 horas; (2) Leucocitose materna — uma contagem de leucócitos diária e diferencial pode ser obtida. Um aumento na contagem de leucócitos ou de neutrófilos pode indicar a presença de infecção intra-amniótica; (3) Sensibilidade uterina — verificar a cada 4 horas; (4) Taquicardia — pulso materno superior a 100 batimentos/minuto ou frequência cardíaca fetal superior a 160 batimentos/minuto — é suspeito; (5) Líquido amniótico de odor fétido.

Vários fatores podem complicar o diagnóstico de corioamnionite. Por exemplo, a administração de corticosteroide pode causar leucocitose leve (aumento de 20 a 25%) e trabalho de parto está associado à leucocitose. Se o diagnóstico de corioamnionite for duvidoso, a amniocentese pode ser realizada para avaliar a evidência de infecção, conforme descrito anteriormente neste capítulo.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui a secreção vaginal fisiológica aumentada associada com gravidez, infecções vaginais como vaginose bacteriana e passagem de um tampão mucoso da mulher. O exame físico com teste de qualquer secreção ou lago vaginal pode distinguir entre essas entidades.

► Complicações

As complicações associadas com PROM são primariamente associadas com a duração da ruptura das membranas e o desenvolvimento de corioamnionite. O tratamento descrito abaixo é direcionado para acelerar o parto e prevenir corioamnionite e infecção fetal/neonatal. As complicações com PPRM são primariamente relacionadas com prematuridade e o risco de infecção fetal/neonatal. Como nas pacientes com trabalho de parto pré-termo, o tratamento é direcionado para reduzir a probabilidade de parto pré-termo e reduzir o risco de complicações relacionadas à prematuridade no bebê tais como SDRA e lesão neurológica.

► Tratamento

O manejo de PROM depende de vários fatores, incluindo idade gestacional e presença ou ausência de corioamnionite.

A. Corioamnionite

Se a corioamnionite estiver presente na paciente com PROM, a paciente deve realizar parto ativo *independentemente da idade gestacional*. Antibióticos de amplo espectro devem ser

iniciados para tratar a corioamnionite. Se a paciente não estiver em trabalho de parto, este deve ser induzido para acelerar o parto. A cesariana deve ser reservada para as indicações obstétricas usuais (p.ex., má apresentação fetal, estado fetal não tranquilizador).

B. Gravidez a termo sem corioamnionite

A gravidez a termo (IGE de 37 semanas ou mais) com PROM na ausência de infecção pode ser tratada de forma expectante ou ativamente. Um grande estudo descobriu que iniciar a indução do trabalho de parto na apresentação, ao contrário do manejo expectante, reduziu o intervalo de tempo entre PROM e parto e a frequência de corioamnionite e morbidade febril pós-parto e o tratamento neonatal com antibióticos. Portanto, o manejo ativo com indução do trabalho de parto no momento da apresentação para a mulher com PROM a termo é a estratégia de manejo preferida.

C. Gravidez pré-termo sem corioamnionite

Os princípios de tratar a paciente com PROM pré-termo são semelhantes àqueles para tratar a paciente em trabalho de parto pré-termo. A diferença principal é o risco muito aumentado de desenvolver corioamnionite associado com PROM pré-termo. As gestações além de 34 semanas de IGE podem ser manejadas como uma gravidez a termo com indução do trabalho de parto ou do parto via cesariana (se indicada) porque não há evidência de que antibióticos, corticosteroides ou tocolíticos melhorem o resultado nessas pacientes.

A ruptura das membranas antes da viabilidade (i.e., antes de 22 a 24 semanas de gestação) pode ser manejada em uma das várias maneiras. Uma opção é o término da gravidez, dado o alto risco de resultado adverso de gravidez e prematuridade. Contudo, na paciente sem evidência de corioamnionite, o manejo expectante pode ser considerado. Várias séries de casos documentaram taxas de sobrevivência substanciais (15 a 50%) com PPRM em 18 a 22 semanas. Embora muitas pacientes possam ser relutantes em aceitar o risco de corioamnionite (30%) e mesmo de sepse, elas devem ser informadas da opção de manejo expectante com terapia com antibióticos.

Para gestações com PROM entre 24 e 34 semanas de IGE, várias intervenções mostraram prolongar a gravidez e melhorar o resultado. Após a corioamnionite ter sido descartada e uma amostra de líquido amniótico da coleta do lago vaginal ou da amniocentese ter sido enviada para determinação da maturidade pulmonar fetal, o manejo deve consistir nas seguintes intervenções.

1. Antibióticos — Os antibióticos surgiram como um tratamento importante para PROM pré-termo. Em contraste ao trabalho de parto pré-termo, em que os antibióticos não mostraram benefício no prolongamento da gravidez, eles parecem ser eficazes em prolongar o período de latência da ruptura das membranas até o parto em pacientes com PROM pré-termo. Eles também diminuem a taxa de infecção nessas pacientes. Vários estudos bem-delineados mostraram resultados neonatais melhorados com antibióticos isolados e com antibióticos combinados com corticosteroides. O Quadro 14-7 fornece um protocolo recomendado para uso de antibiótico em PROM pré-termo.

2. Corticosteroides — O painel de desenvolvimento de consenso do National Institutes of Health (NIH) recomenda o uso de esteroides em pacientes com PROM antes de 32 semanas de IGE na ausência de infecção intra-amniótica. Nessa população de pacientes, os corticosteroides mostraram diminuir a taxa de SDRA, enterocolite necrosante e hemorragia intraventricular. O benefício dos esteroides em 32 a 33 semanas em mulheres com PPRM é incerto. Contudo, os esteroides também podem ser considerados em pacientes com PPRM entre 32 e 33 semanas mais 6 dias, especialmente se a imaturidade pulmonar tiver sido documentada via teste de líquido amniótico.

3. Tocolíticos — Nenhum estudo mostrou que os tocolíticos isolados melhoram o resultado fetal em mulheres com PPRM. Em geral, o uso de tocolíticos na paciente com PPRM deve ser evitado inteiramente ou limitado a 48 horas de duração para permitir administração de corticosteroides e de antibióticos.

4. Sulfato de magnésio para neuroproteção fetal — Como no manejo do trabalho de parto pré-termo, consideração deve ser dada para administrar sulfato de magnésio para neuroproteção fetal se o parto for iminente na paciente com PPRM entre 24 e 32 semanas de gestação. Ver o Quadro 14-4 para um protocolo sugerido.

Quadro 14-7 Terapia com antibióticos para ruptura prematura das membranas pré-termo

Uma vez que PROM pré-termo é confirmada, iniciar:

Ampicilina, 2 g IV a cada 6 horas mais

Eritromicina, 250 mg IV a cada 6 horas

Após 48 horas, se a paciente ainda não tiver dado à luz, esse regime deve ser modificado para:

Amoxicilina, 250 mg via oral a cada 8 horas mais

Eritromicina, 333 mg via oral a cada 8 horas

Esses antibióticos devem ser continuados por sete dias se a paciente continuar sem dar à luz. As mulheres com culturas positivas para GBS devem receber profilaxia intraparto.

GBS, estreptococo do grupo B; IV, intravenoso; PROM, ruptura prematura das membranas.

Dados de Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA* 1997;278:989-995.

Se após iniciar essas intervenções o perfil pulmonar fetal a partir do teste de líquido amniótico retornar como maduro, o parto deve ser feito. Novamente, se em qualquer momento a paciente mostrar sinais de corioamnionite, o feto deve ser expulso.

D. Papel do manejo ambulatorial

Em raros casos selecionados, as pacientes que permanecem sem dar à luz podem ser candidatas para manejo ambulatorial. Se o vazamento de líquido cessa, o volume de líquido amniótico normaliza e a paciente permanece afebril sem evidência de aumento da irritabilidade uterina, ela pode receber alta. Essas pacientes devem ser monitoradas de perto em uma base ambulatorial. Elas devem estar seguras e complacentes com os apontamentos do acompanhamento. Elas também devem verificar a temperatura 4 vezes/dia e devem ser aconselhadas sobre os sinais de aviso de corioamnionite. Essas pacientes também devem ser monitoradas com perfis biofísicos frequentes; algumas fontes recomendam teste diário.

Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, et al. International multicentre term prelabor rupture of membranes study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1024-1029. PMID: 9396886.

Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: A randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:989-995. PMID: 9307346.

Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomized controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905. PMID: 18753646.

American College of Obstetricians and gynecologists. *Premature Rupture of Membranes*. ACOG Practice Bulletin No. 80. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007.

How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA. Preterm premature rupture of membranes: Aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998;7:8-12. PMID: 9502662.

Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: The ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001;357:979-994. PMID: 11293641.

da DUM ou 40 semanas de gestação a partir do momento da concepção. Muitos fetos mostrarão efeitos de suprimento nutricional prejudicado (perda de peso, tecido subcutâneo reduzido, escarificação, pele tipo pergaminho). Essa condição é referida como dismaturidade. A causa mais comum de gravidez prolongada é o cálculo incorreto da data devido ao comprimento variável do ciclo menstrual. Isso tem reduzido em anos recentes com o uso difundido de ultrassonografia no primeiro trimestre para cálculo da data. A causa de muitos casos de gravidez prolongada verdadeira permanece desconhecida. Experimentos da natureza, tais como fetos anencefálicos e aqueles com deficiência de sulfatase placentária, sugerem que mudanças no metabolismo do esteroide placentário devido à sinalização hormonal fetal desempenham um papel central no momento exato do parto. Pelo menos 3% dos bebês nascem após 42 semanas completas de gestação (em alguns casos, até 12%). Por causa dos potenciais riscos de dismaturidade, esses bebês merecem atenção particular.

Os riscos maternos geralmente se relacionam ao grande tamanho fetal (i.e., trabalho de parto disfuncional, suspensão do progresso do trabalho de parto, desproporção fetopélvica). O tamanho grande do feto pode resultar em lesão no nascimento (p.ex., distocia de ombro). A insuficiência placentária é considerada como associada ao envelhecimento da placenta e é a base para um outro grupo de problemas fetais. Oligo-hidrânio, que é mais comum em gestação pós-termo, pode levar a comprometimento do cordão.

As complicações que resultam da gravidez prolongada produzem uma elevação aguda nas taxas de mortalidade e morbidade perinatais (2 a 3 vezes as dos bebês nascidos em 37 a 42 semanas). As complicações nos sobreviventes aumentam a chance de sequelas neurológicas.

► Prevenção

A causa mais comum de uma gravidez pós-termo aparente é um erro no cálculo da data de gravidez. A ultrassonografia do primeiro trimestre é uma maneira acurada de confirmar a data estimada do parto da paciente e mostrou reduzir a incidência de gestações diagnosticadas como pós-termo.

► Achados clínicos

O diagnóstico de gravidez prolongada é feito por confirmação da idade gestacional consultando os registros de testes de gravidez iniciais e exames de ultrassonografia, o momento exato da concepção (se conhecido) e os parâmetros clínicos (p.ex., DUM, movimentos fetais percebidos, detecção de batimentos cardíacos fetais).

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial mais provável de suspeita de gravidez pós-termo é o cálculo incorreto da data de gravidez, que pode ser determinado por meio de uma revisão cuidadosa dos critérios de cálculo da paciente. Contudo, pode ser difícil determinar a data correta em uma paciente que se apresenta para cuidado pré-natal mais tarde na gravidez ou que não tenha feito nenhuma ultrassonografia.

GRAVIDEZ PROLONGADA OU PÓS-TERMO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Confirmação de idade gestacional maior do que 42 semanas completas.

► Patogênese

A gravidez prolongada ou pós-termo é definida como gravidez que alcançou 42 semanas de gestação a partir do primeiro dia

Tratamento

O principal risco de indução do trabalho de parto tem sido considerado como a taxa aumentada de cesarianas. Contudo, não foi conclusivamente demonstrado que a indução do trabalho de parto em 41 semanas não aumenta a taxa de cesariana comparada com o manejo expectante com teste anteparto. Portanto, muitas autoridades oferecem indução do trabalho de parto em 41 semanas completas, reservando o manejo expectante para aquelas pacientes que se recusam a fazer indução.

Para avaliar adequadamente o risco de comprometimento fetal, o seguinte protocolo é útil para gestações além de 41 semanas de gestação:

1. Alguma forma de supervisão fetal é aconselhada, seja com teste de não estresse e medida do volume de líquido amniótico 2 vezes/semana ou com perfis biofísicos 2 vezes/semana.
2. Realizar monitoração ultrassônica pelo menos 2 vezes/semana para avaliar o volume de líquido amniótico (perfis biofísicos podem ser obtidos ao mesmo tempo).
3. Pedir para a mãe contar os movimentos fetais a cada dia.

As seguintes precauções adicionais devem ser tomadas:

1. Diminuição no movimento fetal indica uma avaliação imediata de perfil biofísico.
2. Anormalidades no teste de não estresse ordenam indução ou um teste de recuperação tal como o perfil biofísico completo.
3. Um teste de esforço de contração anormal, volume de líquido amniótico diminuído, perfil biofísico anormal ou outros sinais de sofrimento fetal requerem parto.
4. Um feto grande ou comprometido pode requerer cesariana (ver abordagem de macrosomia no Capítulo 16).
5. Na ausência de desproporção fetopélvica ou sofrimento fetal, o trabalho de parto pode ser induzido. A monitoração fetal deve ser contínua.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Management of postterm pregnancy*. ACOG Practice Bulletin No. 55. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2004.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Assessment of Risk Factors for Preterm Birth. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists*. ACOG Practice Bulletin No. 31. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2001.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Use of Progesterone to Reduce Preterm Birth*. ACOG Committee Opinion No. 419. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2008.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Magnesium Sulfate Before Anticipated Preterm Birth for Neuroprotection*. ACOG Committee Opinion No. 455. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2010.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation*. ACOG Committee Opinion No. 475. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2011.

ALOIMUNIZAÇÃO DE RH E OUTRAS INCOMPATIBILIDADES DE GRUPO SANGÜÍNEO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

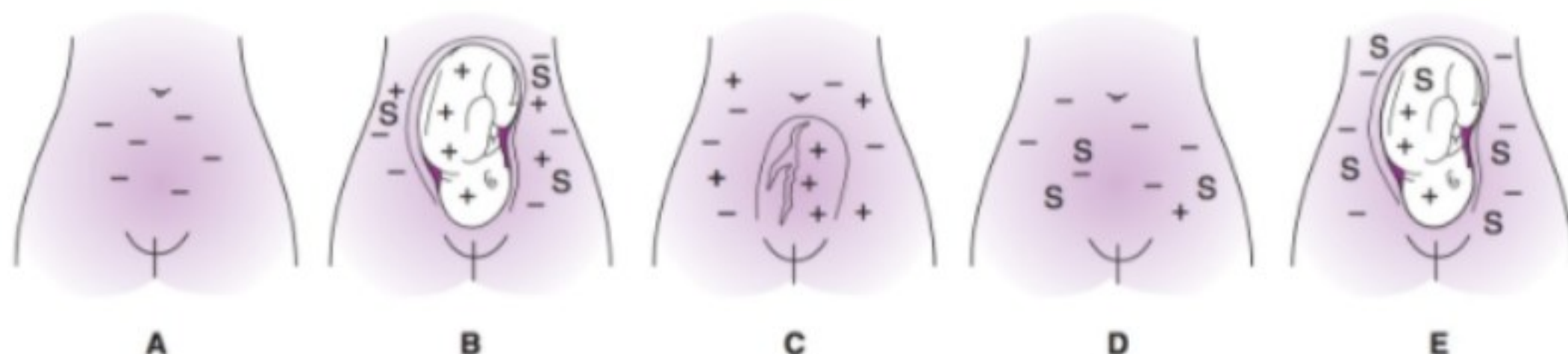
- Negatividade de Rh materno e presença de anticorpos no teste de Coomb indireto.
- Rh ou outro título de anticorpo provocando risco fetal.
- Pode ter um bebê prévio com doença hemolítica do recém-nascido.
- Achados sanguíneos do cordão fetal pós-natal de positividade de Rh e anemia (hemoglobina inferior a 10 g).

Patogênese

Um feto recebe metade de seus componentes genéticos de sua mãe e metade de seu pai; portanto, o feto pode ter antígenos de hemácias diferentes daqueles de sua mãe. Alguns grupos sanguíneos podem agir como antígenos em indivíduos que não possuem aqueles grupos sanguíneos. Os antígenos residem nas hemácias. Se células fetais suficientes passam para o sangue materno, uma resposta de anticorpo materna pode ser provocada. Se esses anticorpos maternos atravessarem a placenta, eles podem então entrar na circulação fetal e destruir os eritrócitos fetais, causando anemia hemolítica. Isso leva a respostas fetais para satisfazer o desafio de aumento de colapso das células sanguíneas. Essas mudanças no feto e no recém-nascido são chamadas de eritroblastose fetal ou hidropsia fetal. Vários grupos sanguíneos são capazes de produzir risco fetal, mas aqueles no grupo Rh têm causado a grande maioria dos casos de eritroblastose fetal, portanto o grupo Rh é utilizado como exemplo.

O grupo sanguíneo Rh é o grupo sanguíneo humano mais complexo. Os antígenos de Rh são lipoproteínas que são confinadas à membrana da hemácia. Os antígenos de Rh são D, C, c, E, e, G. O antígeno principal nesse grupo, Rh(D), ou fator Rh, é de particular preocupação. Uma mulher que não tem Rh(D) (conhecida como Rh-negativo) pode carregar um feto Rh-positivo se ele herdou o antígeno D do pai. Se as hemácias fetais passarem para a circulação da mãe em número suficiente, anticorpos IgG maternos ao antígeno D podem se desenvolver e atravessar a placenta, causando hemólise de células sanguíneas fetais (Fig. 14-1). Pode ocorrer doença hemolítica do recém-nascido, e doença grave pode causar morte fetal.

No teste-padrão quando o pai é Rh-positivo, existem duas possibilidades: ele é homozigoto ou heterozigoto. Quarenta e



▲ **Figura 14-1** **A:** Mulher Rh-negativa antes da gravidez. **B:** Ocorre a gravidez. O feto é Rh-positivo. **C:** Descolamento da placenta. **D:** Após o parto ocorre aloimunização na mãe e ela desenvolve anticorpos (S) para o antígeno Rh-positivo. **E:** A gravidez seguinte com um feto Rh-positivo. Os anticorpos maternos atravessam a placenta, entram na corrente sanguínea fetal e se inserem nas hemácias de Rh-positivo, causando hemólise.

cinco por cento das pessoas com Rh-positivo são homozigotas para D e 55% são heterozigotas. Se o pai é homozigoto, todos os seus filhos serão Rh-positivo; se ele é heterozigoto, seus filhos terão 50% de chance de ser Rh-positivo. Por via de contraste, o indivíduo Rh-negativo é sempre homozigoto.

Populações bascas possuem a maior incidência de negatividade de Rh (30 a 35%). As populações brancas em geral possuem uma incidência mais alta do que outros grupos étnicos (15 a 16%). Os afro-americanos possuem uma taxa de 8%. Os negros africanos 4%, indoeurasiáticos 2% e os ameríndios 1%.

Nas mães que não recebem profilaxia com Anti-D imunoglobulina, o risco total de aloimunização para um bebê ABO-compatível Rh-positivo com uma mãe com Rh-negativo é de aproximadamente 16% após dois partos de bebês Rh-positivos. Destes, 1,5 a 2% das reações ocorrerão anteparto e 7% dentro de seis meses do parto; o restante (7%) manifesta-se precocemente na segunda gravidez, mais provavelmente como resultado de uma resposta amnética. A incompatibilidade ABO entre um feto Rh-positivo e uma mãe Rh-negativo fornece alguma proteção contra aloimunização de Rh; nesses casos a incidência global é 1,5 a 2%. Em mães que recebem profilaxia com Anti-D imunoglobulina administrada anteparto e pós-parto, o risco de aloimunização é reduzido a 0,1%.

A. Aloimunização materna de Rh

A aloimunização de Rh geralmente ocorre por um de dois mecanismos: (1) após transfusão de sangue incompatível ou (2) após hemorragia fetomaterna entre uma mãe e um feto incompatível. A hemorragia fetomaterna pode ocorrer durante a gravidez ou no parto. Sem fatores de predisposição aparentes, as hemácias fetais foram detectadas no sangue materno em 6,7% das mulheres durante o primeiro trimestre, 15,9% durante o segundo trimestre e 28,9% durante o terceiro trimestre. As predisposições à hemorragia fetomaterna incluem aborto espontâneo ou induzido, amniocentese, amostra de vilo coriônico, trauma abdominal (p.ex., devido a acidentes de carro ou versão externa), placenta prévia, descolamento da placenta, morte fetal, gravidez múltipla, remoção manual da placenta e cesariana.

Embora o número exato de células Rh-positivo necessárias para causar aloimunização da gestante Rh-negativo seja desconhecido, no mínimo 0,1 mL de células Rh-positivo podem causar sensibilização. Mesmo com o parto, essa quantidade ocorre em menos de metade dos casos.

Felizmente, existem outros fatores atenuantes para aloimunização de Rh. Um fator muito importante é que aproximadamente 30% das pessoas Rh-negativo nunca se tornam sensibilizadas (não responsivas) quando recebem sangue Rh-positivo. A incompatibilidade ABO também confere um efeito protetor (ver Incidência).

A resposta imune materna inicial à sensibilização de Rh é níveis baixos de imunoglobulina (Ig) M. Dentro de 6 semanas a 6 meses, os anticorpos IgG tornam-se detectáveis. Ao contrário do IgM, o IgG é capaz de atravessar a placenta e destruir as células Rh-positivo.

B. Aloimunização de outro grupo sanguíneo

Dos outros grupos sanguíneos que podem evocar uma imunoglobulina capaz de atravessar a placenta (muitas vezes chamados de anticorpos de imunização atípica ou irregular), aqueles que podem causar hemólise fetal grave (citados em ordem decrescente de ocorrência) são Kell, Duffy, Kidd, MNSs e Diego. Os grupos P, Lutheran e Xg também podem causar hemólise fetal, mas geralmente é menos grave.

► Prevenção

A prevenção de aloimunização de Rh (D) é possível identificando-se mulheres negativas para o antígeno Rh (D) e administrando Anti-D imunoglobulina para prevenir a sensibilização.

A. Consulta pré-gravidez ou primeira consulta pré-natal

Na primeira consulta pré-natal, todas as gestantes devem fazer rastreamento para o grupo sanguíneo ABO e o antígeno Rh(D). Elas também devem se submeter a rastreamento de anticorpos (teste de Coomb indireto). Todas as mães Rh-negativo devem receber profilaxia de acordo com o seguinte protocolo.

B. Consulta em 28 semanas

Rastreamento de anticorpos é realizado. Se negativo, administra-se 300 mg de Anti-D imunoglobulina (RhIgG). Se positivo, a paciente deve ser tratada como Rh-sensibilizada.

C. Consulta em 40 semanas

Se mais de 12 semanas tiverem transcorrido desde a administração de Anti-D imunoglobulina, deve-se considerar a administração de 300 µg de Anti-D imunoglobulina em 40 semanas de gestação.

D. Pós-parto

Se o bebê é Rh(D)-positivo, 300 µg de RhIgG é administrada para a mãe (contanto que o rastreamento de anticorpo materno seja negativo). Embora o RhIgG geralmente deva ser dado dentro de 72 horas após o parto, ele mostrou ser efetivo em prevenir a aloimunização se dado até 28 dias após o parto. Se o rastreamento de anticorpos for positivo, a paciente é tratada como se ela fosse sensibilizada ao Rh durante a próxima gravidez.

E. Estados de risco fetomaterno especiais

Várias circunstâncias podem ocorrer durante a gravidez que ordenam administração de RhIgG a uma paciente não sensibilizada fora do protocolo de tratamento descrito.

1. Aborto — A sensibilização ocorrerá em 2% dos abortos espontâneos e em 4 a 5% dos abortos induzidos. No primeiro trimestre, devido à pequena quantidade de sangue fetal, 50 µg de RhIgG aparentemente são suficientes para prevenir sensibilização. Contudo, como o custo de RhIgG caiu, geralmente é dada uma dose de 300 µg. A mesma dose é recomendada para exposição após o primeiro trimestre. O risco de aloimunização de Rh após ameaça de aborto é menos compreendido, mas muitos especialistas concordam que o RhIgG também deve ser dado para essas pacientes.

2. Amniocentese, amostra de vilo coriônico e amostra de sangue do cordão — Se fincarmos uma agulha na placenta, existe até 11% de chance de sensibilização. Portanto, a administração de 300 µg de RhIgG é recomendada quando esses procedimentos são realizados na paciente não sensibilizada.

3. Sangramento anteparto — Em casos de sangramento vaginal anteparto ou quando há evidência de um hematoma subcoriônico ou descolamento da placenta na ultrassonografia, a administração de 300 µg de RhIgG é recomendada. Se a gravidez tem mais de 12 semanas desde a administração de RhIgG, recomenda-se uma dose profilática repetida.

4. Versão cefálica externa — A hemorragia fetomaterna ocorre em 2 a 6% das pacientes que tiveram versão cefálica externa, fracassada ou bem-sucedida; portanto, essas pacientes devem receber 300 µg de RhIgG.

F. Parto com hemorragia fetomaterna

A hemorragia fetomaterna tão extensa que não pode ser tratada com 300 µg de RhIgG ocorre em apenas aproximadamente 0,4% das pacientes. A quantidade de hemorragia pode ser mensurada pelo teste de Kleihauer-Bethke e doses adicionais de RhIgG podem ser dadas de acordo com a quantidade de hemorragia fetomaterna.

► Achados clínicos

A doença hemolítica do recém-nascido ocorre quando os anticorpos maternos atravessam a placenta e destroem as hemácias fetais Rh-positivo. Isso resulta em anemia fetal, estimulando os locais eritropoiéticos extramedulares a produzirem níveis altos de elementos de hemácias nucleadas. Eritrócitos imaturos estão presentes no sangue fetal por causa do controle de maturação insatisfatório. A hemólise produz heme, que é convertida em bilirrubina; essas duas substâncias são neurotóxicas. Contudo, embora o feto esteja no útero, heme e bilirrubina são efetivamente removidas pela placenta e metabolizadas pela mãe.

Quando a destruição das hemácias fetais exceder muito a produção e ocorrer anemia grave, a eritroblastose fetal pode ocorrer. Isso é caracterizado por hematopoiese extramedular, insuficiência cardíaca, edema, ascite e efusão pericardíaca. Pode ocorrer hipoxia tecidual e acidose. A arquitetura e a função hepática normais podem ser prejudicadas por eritropoiese hepática extensa, que pode levar à produção diminuída de proteína, hipertensão portal e ascite. Na ultrassonografia, hidropsia fetal pode ser visualizada, que é definida como a presença de quaisquer dois dos seguintes fatores: efusão pleural, ascite, efusão pericardíaca, espessura da pele aumentada, poli-hidrâmnio ou espessura placentária aumentada.

No intervalo neonatal imediato, o problema primário pode estar relacionado à anemia e às sequelas mencionadas previamente. Contudo, a hiperbilirrubinemia também pode provocar um risco imediato e certamente provoca um risco à medida que ocorre mais destruição de hemácias. O fígado imaturo (e muitas vezes comprometido), com seus baixos níveis de glicuronil transferase, é incapaz de conjugar as grandes quantidades de bilirrubina. Isso resulta em um alto nível de bilirrubina sérica, com icterícia resultante (deposição de bilirrubina nos gânglios basais).

► Tratamento

A. Manejo da paciente Rh-negativo não sensibilizada

O manejo da gravidez complicada por aloimunização é orientado por dois fatores: se a paciente tem história de um feto afetado em uma gravidez anterior (i.e., feto com anemia grave ou hidropsia) e títulos de anticorpos maternos.

1. Sem história de feto prévio afetado por aloimunização — Uma vez que o rastreamento de anticorpos é positivo para aloimunização, essas pacientes devem ser acompanhadas com títulos de anticorpos na ingestão, 20 semanas de IGE e depois a

cada 2 a 4 semanas. Contanto que os títulos de anticorpos permaneçam abaixo do título crítico (menos de 1:32 no nosso laboratório, mas cada laboratório deve estabelecer suas próprias normas), não há indicação para intervenção adicional. Uma vez que os títulos de anticorpos alcançam 1:32, supervisão adicional deve ser realizada porque um título de 1:32 coloca o feto em risco significativo de hidropsia e morte antes de 37 semanas. A avaliação com ultrassonografia do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média fetal (ACM) por Doppler mostrou ser uma ferramenta de rastreamento confiável e não invasiva para detectar anemia fetal moderada a grave. Ela é baseada no conceito de que o feto preserva a liberação de oxigênio para o cérebro no cenário de anemia aumentando o fluxo do sangue de baixa viscosidade para o cérebro. A ultrassonografia é realizada para identificar o círculo de Willis, e o fluxo sanguíneo no terço proximal da ACM pode ser estimado usando Doppler. A velocidade alta do fluxo sanguíneo nessa área (superior a 1,5 múltiplos do mediano) correlaciona-se com anemia fetal grave. Esse teste pode ser realizado em intervalos de duas semanas nessas pacientes, portanto intervenções diagnósticas mais invasivas podem ser evitadas até que seja observada anemia grave.

No passado, a amniocentese foi usada para determinar os níveis de bilirrubina no líquido amniótico e identificar fetos em risco de anemia grave; contudo, devido à natureza invasiva de amniocenteses repetidas, a ultrassonografia para Doppler da ACM tem substituído amplamente a amniocentese para essa indicação.

2. História de um feto anterior afetado por aloimunização de Rh — Os títulos de anticorpos não precisam ser feitos nessas gestações porque a amniocentese é indicada pela história de feto afetado anteriormente. A amniocentese pode ser realizada para determinar o genótipo fetal se o pai do feto for heterozigoto para D. Se o feto tiver o antígeno D, ele é considerado em risco de doença hemolítica e anemia grave independentemente dos títulos de anticorpos maternos. Em geral, após uma primeira gravidez afetada, as gestações futuras tendem a se manifestar com doença mais grave e em uma idade gestacional mais precoce. Por essa razão, a supervisão com Doppler da ACM deve ser iniciada em 18 semanas e repetida a cada 1 a 2 semanas. O tratamento dessas pacientes é ditado por Doppler da ACM.

3. Resultados dos Dopplers da ACM — Uma vez que é determinado que uma paciente deve ser acompanhada com Dopplers da ACM, os resultados desses Dopplers colocarão o feto em uma das três categorias:

A. FETO NÃO AFETADO OU LEVEMENTE AFETADO — O feto que tem estudos normais de Doppler da ACM é considerado não afetado ou levemente afetado. O teste deve ser repetido a cada 2 a 3 semanas e o parto deve ser realizado a termo ou próximo do termo e após o feto ter atingido maturidade pulmonar.

B. FETO MODERADAMENTE AFETADO — O feto que tem estudos de Doppler da ACM perto de 1,5 múltiplos do mediano deve ser testado com mais frequência, a cada 1 a 2 semanas. O parto pode ser requerido antes do termo, e o nascimento ocorre logo que a maturidade pulmonar é alcançada. Em alguns casos, pode ser necessária a intensificação da maturidade pulmonar por uso de corticosteroide.

C. FETO GRAVEMENTE AFETADO — O feto gravemente afetado tem estudos de Doppler de ACM superior a 1,55 múltiplos do mediano ou possui evidência clara de hidropsia (p.ex., ascite, efusão pleural ou pericárdica, edema subcutâneo). A intervenção geralmente é necessária para permitir que o feto alcance uma idade gestacional na qual o parto e os riscos neonatais sejam menores do que os riscos da terapia *in utero*.

Se o feto for pré-termo, recomenda-se cordocentese ou amostra de sangue de cordão umbilical percutânea nesse estágio para avaliar diretamente o hematócrito fetal. Transfusões intrauterinas são geralmente realizadas entre 18 e 35 semanas de gestação. Antes de 18 semanas, o acesso à veia umbilical é limitado devido ao pequeno calibre do vaso. Após 35 semanas, a razão risco/benefício favorece o parto de um feto com evidência de anemia grave. Uma vez que a anemia grave é confirmada, a transfusão intrauterina pode ser realizada diretamente na veia umbilical. A transfusão é realizada usando concentrado de hemácias O-negativo, citomegalovírus-negativo, lavadas, sem leucócitos, irradiadas. A técnica intraperitoneal foi usada em anos anteriores, mas tem sido basicamente substituída por transfusão fetal intravascular secundária à sua absorção mais previsível.

Após a transfusão, transfusões repetidas ou parto geralmente serão necessários, visto que a produção de sangue fetal diminui acentuadamente ou cessa. O momento certo dessas transfusões pode ser assistido por determinação ultrassônica de estudos de Doppler da ACM. O parto deve ocorrer quando o feto tiver maturidade pulmonar comprovada.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Prevention of Rh D Alloimmunization*. ACOG Practice Bulletin No. 4. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1999.

Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14. PMID: 10620643.

Saade GR. Noninvasive testing for fetal anemia. *N Engl J Med* 2000;342:52-53. PMID: 10620651.

NATIMORTALIDADE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

► Morte fetal intrauterina em 20 semanas de gestação ou mais.

► Patogênese

A natimortalidade afeta menos de 1% das gestações, com uma incidência de aproximadamente seis por 1.000 gestações nos Estados Unidos. Existem vários fatores de risco conhecidos para natimortalidade, que são apresentados no Quadro 14-8.

Quadro 14-8 Fatores de risco e etiologias para natimortalidade

Materna	Doença hipertensiva Lúpus eritematoso sistêmico Diabetes melito Doença da tireoide Doença renal Coletase intra-hepática da gravidez Obesidade História de um natimorto anterior ou feto com restrição de crescimento intrauterino Tabagismo/uso de drogas ilícitas Idade materna avançada (≥ 35 anos) Aloimunização de hemácias ou de plaquetas
Fetal/placentária	Gestação multifetal Infecção fetal congênita (p.ex., parvovírus, listeria, sífilis, infecção estreptocócica) Restrição de crescimento fetal intrauterino Malformação estrutural fetal Aneuploidia fetal Hemorragia fetomaterna Descolamento da placenta

No passado, acidente com cordão era considerado a causa de muitos natimortos. Contudo, dados mais recentes sugerem que um cordão nual é encontrado em aproximadamente 30% dos nascimentos normais e é mais provável um achado incidental quando um natimorto é diagnosticado. Para atribuir-se uma natimortalidade a um acidente com o cordão, deve-se observar evidência de obstrução do cordão ou comprometimento (i.e., trombose) no exame patológico e outras causas de natimortalidade devem ser excluídas.

Em muitos casos, até 50% de natimortos, é difícil elucidar a causa da natimortalidade. Em alguns casos, isso pode ser atribuído a exame incompleto. Contudo, em muitos casos, a natimortalidade pode ser inexplicada apesar de uma avaliação completa.

► Prevenção

A complacência com o cuidado pré-natal é uma estratégia importante que pode prevenir a natimortalidade. O diagnóstico precoce de anormalidades fetais e de complicações obstétricas como pré-eclâmpsia pode permitir o início de uma estratégia de supervisão adequada ou o parto em tempo a fim de evitar natimortalidade.

► Achados clínicos

A natimortalidade é diagnosticada com a ausência de atividade cardíaca em um feto com 20 semanas ou mais de idade gestacional na ultrassonografia ou no nascimento. Algumas mulheres com natimorto podem relatar diminuição ou ausência de movimento fetal, sangramento vaginal ou dor abdominal.

Contudo, em muitos casos, a paciente pode ser assintomática para a natimortalidade e pode até relatar o que ela imaginava que fosse movimento fetal normal.

► Tratamento

Uma vez que a natimortalidade é diagnosticada, é importante iniciar uma avaliação para determinar a causa. Uma história e exame físico completos são o primeiro passo para observar achados sugestivos de uma possível causa. Por exemplo, o sangramento vaginal pode ser sugestivo de descolamento da placenta e febre materna e dor abdominal podem indicar infecção fetal congênita.

A. Avaliação

O exame de ultrassonografia deve ser realizado para confirmar a morte fetal e a idade gestacional para avaliar quaisquer sinais de anormalidade fetal. Teste adicional pode ser dividido entre teste materno e fetal (Quadro 14-9). O papel da investigação para trombofilia hereditária materna é controverso. O teste para trombofilia hereditária materna deve ser considerado se o feto tiver restrição de crescimento grave, se houver evidência de trombose na patologia placentária, ou se houver uma história pessoal ou familiar de trombose venosa profunda. O rastreamento de toxicologia materna deve ser considerado se houver suspeita de abuso de drogas materno. O teste para diabetes deve ser realizado se a paciente não foi rastreada durante a gravidez ou se o feto é grande para a idade gestacional. A patologia placentária testará a evidência de descolamento, trombose ou infarto. Adicionalmente, a patologia placentária pode avaliar sinais de infecção viral ou bacteriana. A necropsia fetal é recomendada para todos os natimortos. Contudo, a paciente pode recusar, nesse caso a avaliação fetal externa e raios X são recomendados. O cariótipo fetal pode ser obtido testando o líquido amniótico obtido via amniocentese antes da expulsão do feto ou avaliação de tecido fetal ou placentário. Uma limitação para testar o cariótipo de qualquer um desses tecidos é o fracasso na cultura. A amniocentese parece ter o rendimento mais alto quanto ao sucesso em determinar o cariótipo fetal.

Quadro 14-9 Avaliação de natimortalidade

Teste materno	Hemograma completo Anticoagulante lúpico Anticorpos anticardiolipina Teste de Kleihauer Betke Título de parvovírus IgG e IgM TSH VDRL (teste de sífilis) Tipagem e rastreamento
Teste fetal/placentário	Patologia placentária Cariótipo fetal Necropsia fetal: se a paciente recusar necropsia, avaliação externa por geneticista pediátrico e/ou raio X do feto é recomendado.

Ig, imunoglobulina; TSH, hormônio tireoestimulante

B. Parto

Dependendo da idade gestacional da gravidez, o parto pode ser feito por indução de trabalho de parto ou por dilatação e evacuação. Alguns centros com experiência de dilatação e evacuação no fim do segundo trimestre podem oferecer o procedimento até 26 a 28 semanas. Com preparação cervical adequada antes do procedimento, uma amostra intacta pode ser obtida em muitos casos para permitir necropsia. Alternativamente, a indução do trabalho de parto pode ser realizada independentemente da idade gestacional. Histerotomia ou cesariana geralmente é reservada para pacientes que fracassam na indução do trabalho de parto.

Prognóstico

O prognóstico para futuras gestações depende da causa subjacente da natimortalidade. Para mulheres nas quais não é encontrada etiologia para a natimortalidade apesar da avaliação minuciosa, o risco de natimortalidade recorrente após 20 semanas é de aproximadamente 1 a 2%.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Management of Stillbirth*. ACOG Practice Bulletin No. 102. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2009.

Infecções fetais congênitas

Unzila Nayeri, MD
Stephen Thung, MD

15

PARVOVÍRUS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Causado por parvovírus B19, um vírus de DNA de cadeia simples.
- ▶ Manifestações clínicas: comumente assintomático, eritema infeccioso, sintomas sistêmicos (febre, artropatia, mal-estar) ou crises aplásticas.
- ▶ Complicações na gravidez: morte fetal, anemia fetal, hidropsia fetal.
- ▶ Diagnóstico: testes sorológicos (imunoglobulina [Ig] G e anticorpos IgM); DNA viral sérico detectado pela reação em cadeia da polimerase.
- ▶ Achados ultrassonográficos antenatais: anemia fetal, hidropsia, pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média elevado.
- ▶ Diagnóstico fetal: cordocentese.
- ▶ Tratamento fetal: transfusão sanguínea intrauterina.

▶ Patogênese

A infecção por parvovírus B19, uma infecção infantil comum, tende a ser mais frequente no final do inverno ou início da primavera. A infecção é causada por um vírus de DNA de cadeia simples, o parvovírus B19, que é transmitido por meio de secreções respiratórias e no contato das mãos com a boca. O vírus tem uma predileção por células de rápida divisão como as células progenitoras eritroides.

A predominância de soropositividade aumenta com a idade e cerca de 50 a 60% das mulheres em idade reprodutiva têm anticorpos documentados para o parvovírus B19 consistentes com infecção anterior. A imunidade é considerada duradoura, embora uma nova infecção tenha sido documentada. A incidência de infecção aguda por parvovírus durante a gravidez é 3,3 a 3,8%. Professores, profissionais que trabalham em creches e donas de

casa são mais suscetíveis. Indivíduos não imunes expostos em uma sala de aula têm 20 a 30% de risco de infecção. A taxa de ataque secundária para os membros da família é de até 50%.

Durante a gravidez, o vírus pode atravessar a placenta e infectar as hemácias progenitoras na medula óssea fetal. O vírus suprime a eritropoiese inserindo-se no antígeno "P" nas células-tronco de hemácias. Isso resulta em anemia grave e insuficiência cardíaca congestiva de alto débito. Além da sobrevivência reduzida das hemácias fetais, a anemia é mais complicada pelo aumento das demandas do volume intravascular em expansão e a incapacidade do sistema imune imaturo de controlar a infecção. Adicionalmente, o vírus pode atacar miocardiócitos fetais por meio do mesmo antígeno "P" e causar uma miocardiopatia, exacerbando ainda mais a insuficiência cardíaca congestiva.

▶ Prevenção

As gestantes que são suscetíveis ao parvovírus B19 devem evitar contato com indivíduos infectados conhecidos. Contudo, visto que 20% das infecções são subclínicas, a exposição não pode ser eliminada pela identificação e exclusão de indivíduos com infecção aguda por parvovírus B19. Além disso, aqueles com a infecção são contagiosos antes do início dos sintomas. Portanto, uma política de remover rotineiramente as mulheres de ocupações consideradas de alto risco, como atendentes de cuidado diário, não é recomendada. Por outro lado, as pacientes devem ser aconselhadas a lavar cuidadosamente as mãos e a evitar partilhar alimentos e líquidos.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas (Quadro 15-1)

O parvovírus B19 causa a doença infantil comum chamada eritema infeccioso (também conhecida como a "quinta doença"). O eritema infeccioso é caracterizado por febre baixa, mal-estar, artralguas e uma erupção cutânea "bochecha avermelhada". As pacientes também podem se apresentar com uma erupção eritematosa "igual a um laço" no tronco e nas extremidades. O período de incubação para o parvovírus é de 10 a 20 dias.

Quadro 15-1 Manifestações clínicas do parvovírus

Crianças	Adultos	Fetal
Erupção cutânea "bochecha avermelhada"	Sem sintomas	Morte fetal intrauterina
Febre baixa	Febre	Anemia
Mal-estar	Mal-estar	Hidropsia fetal
Artralgias	Artropatia	Trombocitopenia
Erupção eritematosa no tronco e nas extremidades	Erupção eritematosa no tronco e nas extremidades	
	Crise aplástica	

Embora as erupções típicas sejam mais comuns nas crianças, os adultos também podem apresentar com manifestações dermatológicas.

Os sintomas sistêmicos são observados 1 a 4 dias antes do início da erupção. Esses sintomas incluem febre, mal-estar e artropatia, que é mais comum nos adultos. As pacientes com hemoglobinopatias como anemia falciforme correm risco de crises aplásticas, que geralmente são autolimitadas. As pacientes infectadas com este vírus são consideradas infectantes 5-10 dias após a exposição até o início dos sintomas. Uma vez que a erupção aparece, os indivíduos não são mais infectantes.

B. Achados laboratoriais

O teste sorológico é usado para diagnosticar a infecção por parvovírus materna. Os testes de anticorpo da imunoglobulina (Ig) por M radioimunoensaio com captura e o imunoenzimático (ELISA) são comumente usados com as sensibilidades variando de 80 a 90%. Existem várias combinações possíveis de resultados de testes sorológicos que indicam os variados estados da doença (Quadro 15-2). Os anticorpos IgM são detectados 7 a 10 dias após a exposição, atingem o pico em 10 a 14 dias e permanecem positivos durante vários meses. Indicando uma infecção prévia,

Quadro 15-2 Possíveis resultados de testes sorológicos para o parvovírus

IgM	IgG	Interpretações
Negativo	Negativo	Suscetível
Negativo	Positivo	Imunidade anterior — protegido contra segundas infecções
Positivo	Negativo	Infecção aguda — dentro de sete dias anteriores
Positivo	Positivo	Infecção subaguda > 7 dias e < 120 dias

Reproduzido, com permissão, de Creasy RK, Resnik R, Iams J, et al (eds). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th Ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009.

os anticorpos IgG se apresentam vários dias após a IgM, atingem o platô em quatro semanas e persistem durante muitos anos. Quando a IgG e a IgM são positivas, fica difícil estabelecer o momento exato da infecção.

Ensaio da reação em cadeia da polimerase (RCP) também podem ser usados para detectar o DNA B19 viral. Em pacientes com história de exposição significativa e sorologias de IgM negativas, a PCR pode ser usada para esclarecer o diagnóstico porque ela é um método sensível para detecção de pequenas quantidades de DNA viral.

A infecção por parvovírus fetal é diagnosticada usando análises de PCR-DNA B19 viral no líquido amniótico obtidas via amniocentese. O método mais invasivo de amostra sanguínea fetal percutânea pode também ser usado para testar diretamente o sangue fetal para IgM B19. Essa abordagem raramente é usada porque está associada a uma taxa de perda fetal de 1%.

As gestantes que foram expostas à infecção por parvovírus devem se submeter ao teste sorológico para anticorpos IgG e IgM. Uma mulher com anticorpo IgG positivo e IgG negativo sofreu uma infecção inferior e portanto está imunizada. Um anticorpo IgG positivo indica uma infecção por parvovírus aguda ou subaguda, dependendo da condição da IgG. Uma infecção que ocorre durante a gravidez e antes de 20 semanas aumenta o risco de perda fetal. Por outro lado, a infecção após 20 semanas tem um risco mais baixo de perda fetal, ainda que a infecção permaneça associada com anemia fetal e hidropsia. As pacientes devem se submeter à ultrassonografia seriada a cada duas semanas por pelo menos 10 semanas após a exposição inicial para avaliar a evolução da hidropsia fetal proveniente da insuficiência cardíaca de débito alto. A ultrassonografia também deve avaliar o feto para anemia fetal grave medindo o pico de fluxo sistólico da artéria cerebral média (Fig. 15-1).

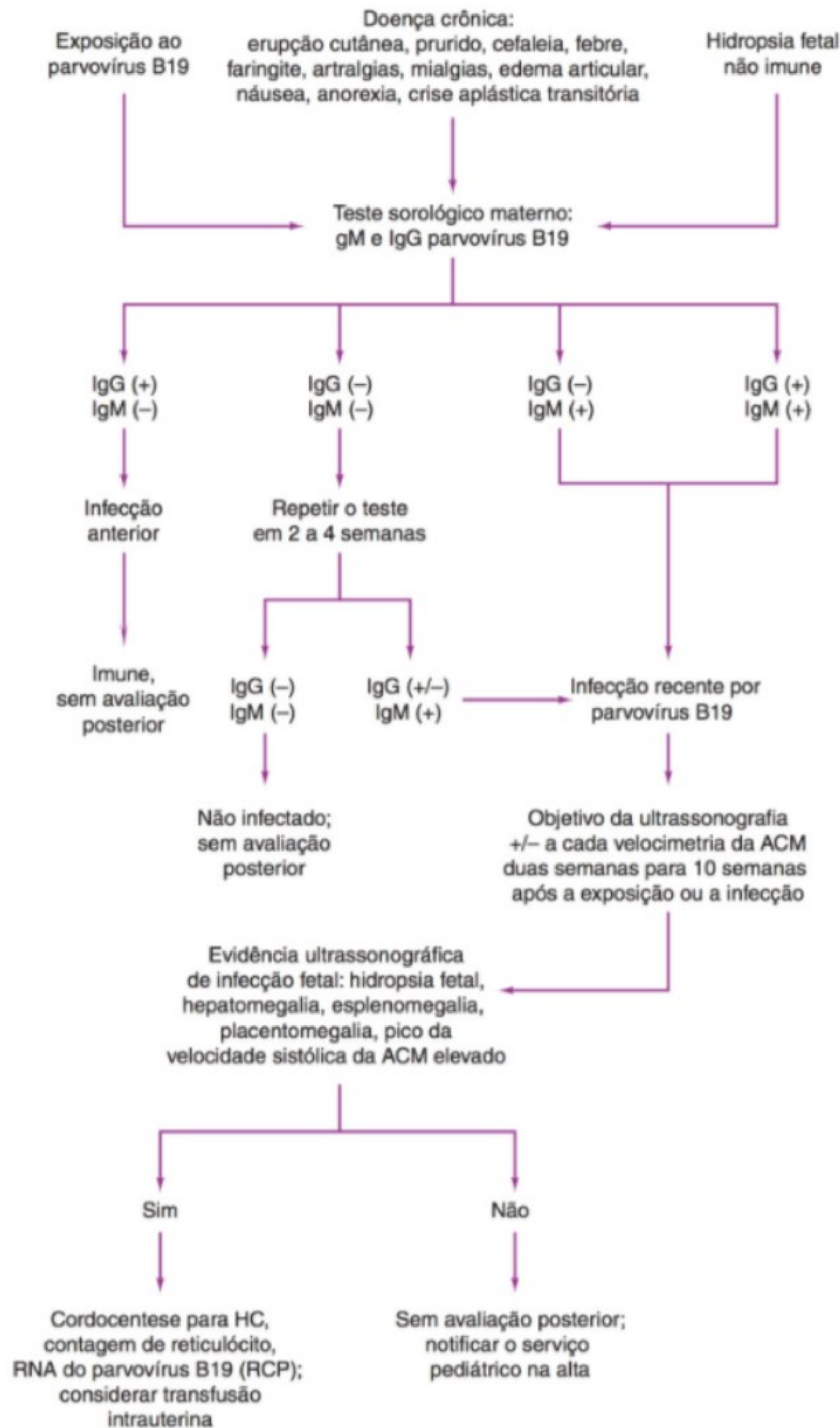
Uma gestante que é negativa para IgG e IgM é suscetível à infecção. Portanto, no caso de uma exposição recente ao parvovírus, um teste adicional com RCP do sangue materno para DNA B19 deve ser feito visto a possibilidade de sorologias falso-negativas. A paciente também deve se submeter ao teste sorológico repetido em três semanas uma vez que os anticorpos IgM devem por fim apresentar-se em uma infecção verdadeira.

C. Estudos de imagem

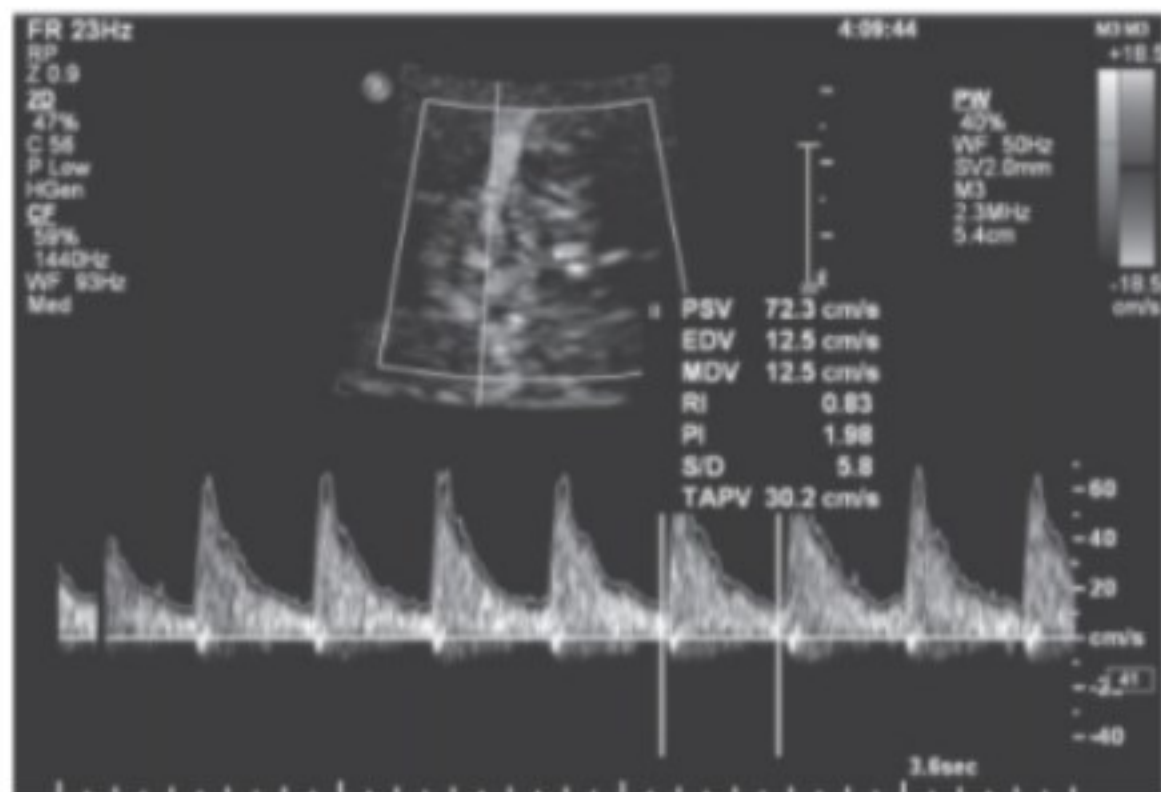
A ultrassonografia é uma ferramenta útil para rastrear a anemia fetal e a hidropsia. Os sinais ultrassonográficos de hidropsia incluem edema cutâneo fetal, ascite ou derrame pericárdico. A dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal é considerada uma ferramenta eficaz para rastrear a anemia fetal grave (Fig. 15-2). Os aumentos no pico da velocidade sistólica se correlacionam com a piora da anemia fetal. A suspeita de anemia fetal grave deve ser confirmada via cordocentese, momento no qual a transfusão sanguínea fetal terapêutica pode ser realizada.

▶ Diagnóstico diferencial

Rubéola
Enterovírus
Arbovírus



▲ **Figura 15-1** Algoritmo para avaliação e manejo da infecção por parvovírus humano B19 na gravidez. HC, hematócrito completo; IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M; ACM, artéria cerebral média; RCP, reação em cadeia da polimerase; RNA, ácido ribonucleico. (Reproduzida, com permissão, de Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. <http://www.accessmedicine.com>. Direito autoral © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.)



▲ **Figura 15-2** Imagens com Doppler da artéria cerebral média mostrando pico de velocidade sistólica elevada.

Infecção estreptocócica

Alergia

Reações a fármacos

No cenário da hidropsia fetal:

Hidropsia imune (isomunização Rh)

Hidropsia não imune

Defeitos estruturais (tumores cardíacos, massas no pescoço, hemorragia intracraniana, etc.)

Infecção (citomegalovírus, sífilis, *Toxoplasma*, etc.)

Distúrbios genéticos

Distúrbios placentários (corangioma, trombose da veia crônica)

► Complicações

A infecção por parvovírus na gravidez tem sido ligada à morte intrauterina fetal no final do segundo e terceiro trimestres. O risco de perda fetal nas gestações infectadas antes de 20 semanas de gestação é 11%. O risco diminui acentuadamente para menos de 1% se a infecção ocorrer após 20 semanas de gestação. Os especialistas recomendam que um exame para parvovírus seja incluído na avaliação destas mortes fetais intrauterinas.

Além de causar perda fetal, o vírus pode levar à anemia e à subsequente hidropsia fetal. O intervalo médio entre o diagnóstico de infecção materna e hidropsia é de três semanas. Cinquenta por cento dos casos ocorrem em 2 a 5 semanas de infecção materna e 93% das manifestações fetais ocorrem em oito semanas. O risco de anemia com hidropsia depende da idade gestacional na qual ocorre a infecção materna. Se a infecção ocorrer durante as primeiras 12 semanas de gestação, o risco de hidropsia é de 5 a 10%. Esse risco diminui para menos de 5% se a infecção se desenvolver durante as semanas 13 a 20. Após 20 semanas de gestação, o risco de hidropsia é inferior a 1%. Os fetos com hidropsia com parvovírus também correm risco de trombocitopenia séria. Apesar dos estudos ligando o parvovírus à teratogenicidade em

animais fetais e registros de casos de infecção de seres humanos e subsequentes malformações fetais, a maioria dos dados sugere que o parvovírus B19 não é um teratôgeno.

► Tratamento

A anemia leve a moderada é geralmente bem tolerada pelo feto e se resolve sem sequelas. Contudo, a anemia grave pode levar à hidropsia fetal e à morte. Se houver suspeita de anemia grave com base no pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média no Doppler elevado ou em sinais de hidropsia, o hematócrito fetal deve ser avaliado com amostra da veia umbilical percutânea (cordocentese). A anemia fetal confirmada deve ser tratada com transfusão sanguínea intrauterina. A contagem de plaqueta fetal também deve ser determinada, porque o feto corre risco de trombocitopenia. As plaquetas devem estar disponíveis no momento da transfusão. Embora haja risco de morte fetal após a amostra sanguínea perumbilical, estudos retrospectivos múltiplos têm demonstrado o benefício de tal procedimento em fetos hidróticos com infecção por parvovírus. Geralmente, apenas uma transfusão intrauterina é requerida, porque a hematopoiese se recupera à medida que a infecção por parvovírus melhora.

O parto de um neonato com hidropsia deve ocorrer em um cenário de cuidado terciário para maximizar o desfecho da gravidez. Estes bebês geralmente requerem ajuda respiratória com ventilação mecânica e podem também requerer paracentese e toracocentese abdominal da ascite fetal e efusões pleurais para ajudar na ressuscitação. Os desfechos pós-natais dependem da idade gestacional, gravidade da doença e condições associadas.

► Prognóstico

Embora a infecção por parvovírus B19 durante a gravidez esteja associada à perda fetal e à hidropsia fetal, a maioria das infecções intrauterinas por parvovírus têm um excelente prognóstico de longo prazo. Historicamente, a taxa de mortalidade da hidropsia fetal estava próxima de 30%. Com a terapia de transfusão intrauterina, mais de 90% dos fetos que requerem e sobrevivem a estas transfusões se recuperam em 6 a 12 semanas com uma taxa de mortalidade global de menos de 10%. Foram registrados resultados neurológicos e psicomotores a longo prazo dos bebês após a transfusão sanguínea intrauterina para hidropsia. A maioria dos estudos é tranquilizadora e não sugere anormalidades de desenvolvimento nervoso, embora os dados sejam limitados.

Borna S, Mirzaie F, Hanthoush-Zadeh S, Khazardoost S, Rahimi-Sharbat F. Middle cerebral artery peak systolic velocity and ductus venosus velocity in the investigation on nonimmune hydrops. *J Clin Ultrasound* 2009;37:385-388. PMID: 19582828.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, Chapter 58: infectious diseases. In Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds.). *William Obstetrics*, 23rd ed. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=6048859>. Accessed October 30, 2010.

De Haan TR, van den Akker, ES, Porcelijn L, Oepkes D, Kroes AC, Walther FJ. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. *BJOG* 2008;115:76-81. PMID: 18053103.

De Jong EP, de Haan TR, Kroes AC, Beersma AF, Oepkes D, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2006;36:1-7. PMID: 16488187.

Duff P, Sweet R, Edwards R. Maternal and fetal infections. In Creasy RK, Resnik R, Iams J, et al (eds). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009:775-776.

Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004;24:513-518. PMID: 15300471.

Ergaz Z, Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006;21:421-435. PMID: 16580942.

Matsuda H, Sakaguchi K, Shibasaki T, Takahashi H, Kawakami Y, Furuya K. Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gammaglobulin. *J Perinat Med* 2005;33:561-563. PMID: 16318623.

Mendelson E, Aboundy Y, Smetana Z, Tepperberg M, Grossman Z. Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol* 2006;21:350-382. PMID: 16564672.

Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007;109:42-47. PMID: 17197586.

Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al. Doppler ultrasonography versus amniocenteses to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;355:156-164. PMID: 16837679.

Riley LE, Fernandez CJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. In: Hirsch MS, Edwards MS, Weisman LE, Lockwood CJ (eds). *UpToDate*. Waltham MA: UpToDate; 2010. <http://www.utdol.com>. Accessed September, 20, 2010.

Segata M, Chaoui R, Khalek N, Bahado-Singh R, Paidas MJ, Mari G. Fetal thrombocytopenia secondary to parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:61.e1-61.e4. PMID: 17240236.

Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. *Am Fam Physician* 2007;75:373-376. PMID: 17304879.

► **Tratamento de gestantes:** antivirais orais e, no caso de complicações maternas tipo pneumonia, terapia antiviral intravenosa.

► Patogênese

O vírus varicela-zóster (VVZ) é um vírus do DNA que pertence à família do herpes-vírus e causa varicela (catapora) e herpes-zóster (cobreiro). Embora a maioria das infecções ocorra nas crianças, 2% dos casos ocorrem em adultos. Nas crianças, a infecção é na maioria das vezes benigna e autolimitada, enquanto nos adultos, ela pode ser devastadora. Os adultos com mais de 20 anos contribuem para mais da metade das mortes relacionadas à varicela.

O vírus é transmitido por gotículas respiratórias e contato direto com lesões vesiculares. Uma vez que as gotículas penetram na conjuntiva ou mucosa nasal/oral, o vírus se reproduz em linfonodos regionais e se alastra para os órgãos internos. A viremia secundária ocorre à medida que o vírus é liberado na corrente sanguínea e ataca o tecido cutâneo levando ao exantema de VVZ. A infectividade está presente por 1 a 2 dias antes do início da erupção até que as lesões cicatrizem. O VVZ é altamente infeccioso, com taxas de ataque secundárias se aproximando de 90% em contatos domésticos suscetíveis.

Após uma infecção por VVZ primária, o vírus permanece inativo nos gânglios da raiz dorsal. No cenário da imunidade prejudicada, o vírus pode ser reativado causando herpes-zóster, um rash cutâneo eritematoso vesicular que se apresenta junto com dermatomas. Embora haja relatos de casos isolados de nova infecção, o VVZ primário está associado a uma imunidade para a vida toda.

► Prevenção

Para prevenir as complicações do VVZ na gravidez, todas as mulheres em idade reprodutiva devem ser vacinadas para varicela se a imunidade naturalmente adquirida não estiver presente. Varivax, a vacina para varicela, é uma vacina de vírus vivo atenuado. A vacina é contraindicada na gravidez, em estados de imunocomprometimento, doenças sistêmicas e para pacientes com alergias a neomicina (um componente da vacina). Uma dose da vacina é suficiente em indivíduos com idades de 1 a 12, duas doses, administradas com intervalos de 4 a 6 semanas, são requeridas naqueles com mais de 12 anos. A concepção deve ser retardada até pelo menos um mês após a segunda dose. As gestantes não imunes ao VVZ devem ser aconselhadas a evitar contato com indivíduos com varicela.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas (Quadro 15-3)

O período de incubação é de 10 a 21 dias após a infecção inicial. O período de infectividade começa 48 horas antes do início da erupção e dura até as lesões vesiculares terem cicatrizado. Durante esse período de tempo, as pacientes sentem sintomas prodromais como febre, mal-estar e mialgia. Isso é seguido por uma

VÍRUS VARICELA-ZÓSTER



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Causado por vírus varicela-zóster (VVZ), um vírus de DNA de cadeia simples.
- Manifestações clínicas: sintomas prodromais e lesões vesiculares.
- Prevenção: vacina contra varicela. Imunidade após infecção prévia.
- Diagnóstico: geralmente cervical, mas pode ser confirmado por testes sorológicos para IgM antiVVZ.
- Complicações de VZ materno na gravidez: pneumonia, insuficiência respiratória.
- Infecção por varicela congênita: cicatrização dermatoma, coriorretinite, hipoplasia do membro, microcefalia, peso baixo no nascimento.

Quadro 15-3 Manifestações clínicas da infecção por varicela

Crianças	Adultos	Fetal (achados de ultrassonografia pré-natais)	Neonatal
Febre	Sintomas prodromais	Achados de ultrassonografias normais	Peso baixo no nascimento
Mal-estar	Erupção vesicular	Abortamento espontâneo	Erupção vesicular disseminada
Mialgia	Pneumonia	Morte fetal intrauterina	Febre
Erupção vesicular	Superinfecção bacteriana	Restrição de crescimento	Cicatrização de dermatomo
	Miocardite	Hipoplasia do membro	Pneumonia
	Morte	Microcefalia	

erupção vesicular de 6 a 10 dias no tronco, rosto e escalo. As lesões geralmente ocorrem em cortes e evoluem de vesícula para pústula para finalmente uma crosta sobre a casca seca.

B. Achados laboratoriais

Embora o diagnóstico de varicela seja clínico, os testes sorológicos podem ser feitos para confirmar o diagnóstico em casos incertos. Usando o ELISA, o antiVVZ IgM pode ser detectado três dias após o início dos sintomas e o IgG pode ser detectado sete dias após a sintomatologia. A imunofluorescência das lesões vesiculares e culturas virais ou PCR-DNA viral de líquido vesicular podem também estabelecer o diagnóstico.

O diagnóstico pré-natal de varicela fetal é possível pela amostra sanguínea da veia umbilical percutânea (cordocentese) para identificação do anticorpo ou DNA específico viral. O vírus também pode ser identificado por cultura, detecção de anticorpo ou PCR-DNA viral nos vilos coriônicos ou líquido amniótico. Embora a testagem possa ser tranquilizadora se os resultados dos testes forem negativos, resultados de testes positivos não se correlacionam com a gravidade da infecção fetal. O teste invasivo para compor um diagnóstico fetal não é rotineiramente recomendado.

C. Estudos de imagem

As mulheres com VVZ que se apresentam com queixas respiratórias devem se submeter à imagem por raio X torácico. Um padrão de infiltração difuso ou miliar geralmente distribuído na região peribronquica é sugestivo de pneumonia por VVZ.

Embora a ultrassonografia perinatal possa ser usado para procurar por marcadores de VVZ congênito, o uso de ultrassonografia é geralmente mais comum. Os achados de ultrassonografia incluem hidropsia, focos ecogênicos no fígado e intestino, deformidades do membro, malformações cardíacas, microcefalia, ventriculomegalia e restrição do crescimento.

Diagnóstico diferencial

Alterações cutâneas
Exantemas virais
Herpes simples
Penfigoide bolhoso
Dermatite herpetiforme
Sífilis
Picadas de insetos
Impetigo
Riquetsioses

Complicações

A infecção por VVZ ocorre em 1 a 5 casos por 100.000 gestações. As gestações complicadas com infecção por VVZ estão associadas com riscos à saúde materna, fetal e neonatal.

As complicações da infecção por VVZ primária são mais comuns nos adultos e incluem superinfecção bacteriana das vesículas, pneumonia, glomerulonefrite, miocardite, insuficiência suprarrenal e morte. As pacientes também podem sentir ataxia cerebelar benigna e síndrome de Guillain-Barré.

A pneumonia por VVZ ocorre em até 20% dos casos adultos de VVZ e pode ser mais séria nas gestantes. Os sintomas incluem tosse, falta de ar, febre e taquipneia e geralmente se apresentam em uma semana do início da erupção. A pneumonia por VVZ é considerada uma emergência médica, porque as gestantes correm risco de insuficiência respiratória.

Em termos de efeitos adversos sobre a gravidez, a infecção por VVZ aguda tem estado associada com abortamento espontâneo, morte fetal intrauterina e síndrome de VVZ congênita. O risco de síndrome de VVZ congênita é baixo, próximo a 2%, e está limitado à exposição ao VVZ durante as primeiras 20 semanas de gestação.

O VVZ neonatal está associado a uma taxa de mortalidade de até 25%. Os bebês nascidos de mulheres que desenvolvem VVZ agudo de cinco dias antes do parto a 48 horas após o parto correm risco de sofrerem sérias consequências devido à imaturidade do sistema imune neonatal e à falta de anticorpos protetores maternos. As manifestações clínicas do VVZ neonatal incluem febre, erupção vesicular disseminada, pneumonia e encefalite. As complicações incluem cicatrização de dermatomo, anormalidades oculares, coriorretinite, hipoplasia do membro, microcefalia e peso baixo no nascimento.

Tratamento

Na primeira consulta pré-natal, todas as gestantes devem ser questionadas sobre uma infecção por VVZ prévia. Cerca de 70 a 90% das mulheres que não têm certeza sobre sua história anterior terá na realidade anticorpos detectáveis e será imune. As pacientes com uma história bem-definida de infecção devem ser tranquilizadas sobre o fato de que segundas infecções são extremamente improváveis e de que, nestes casos, riscos ao feto são insignificantes. É indefinido se o rastreamento para VVZ antenatal de todas as gestantes com histórias de VVZ negativo ou indeterminado é custo-efetivo.

Se uma gestante suscetível é exposta ao VVZ, ela deve ser tratada em 72 a 96 horas (Fig. 15-3). A intervenção profilática com a imunoglobulina antivaricela-zóster (VZIG) no período de incubação pode prevenir ou atenuar as manifestações de VVZ, mas ela não previne a infecção fetal. As gestantes que desenvolvem VVZ apesar da imunoprofilaxia devem ser tratadas com aciclovir ou valaciclovir oral durante uma semana. As pacientes com pneumonia, encefalite ou infecção disseminada devem receber cuidado de suporte e serem tratadas com aciclovir intravenoso por 10 dias.

► Prognóstico

A infecção por VVZ materna está associada com altas taxas de morbidade e mortalidade materna. O prognóstico melhora com a pronta atenção médica, cuidado de apoio e tratamento de condições sérias como pneumonia e encefalite.

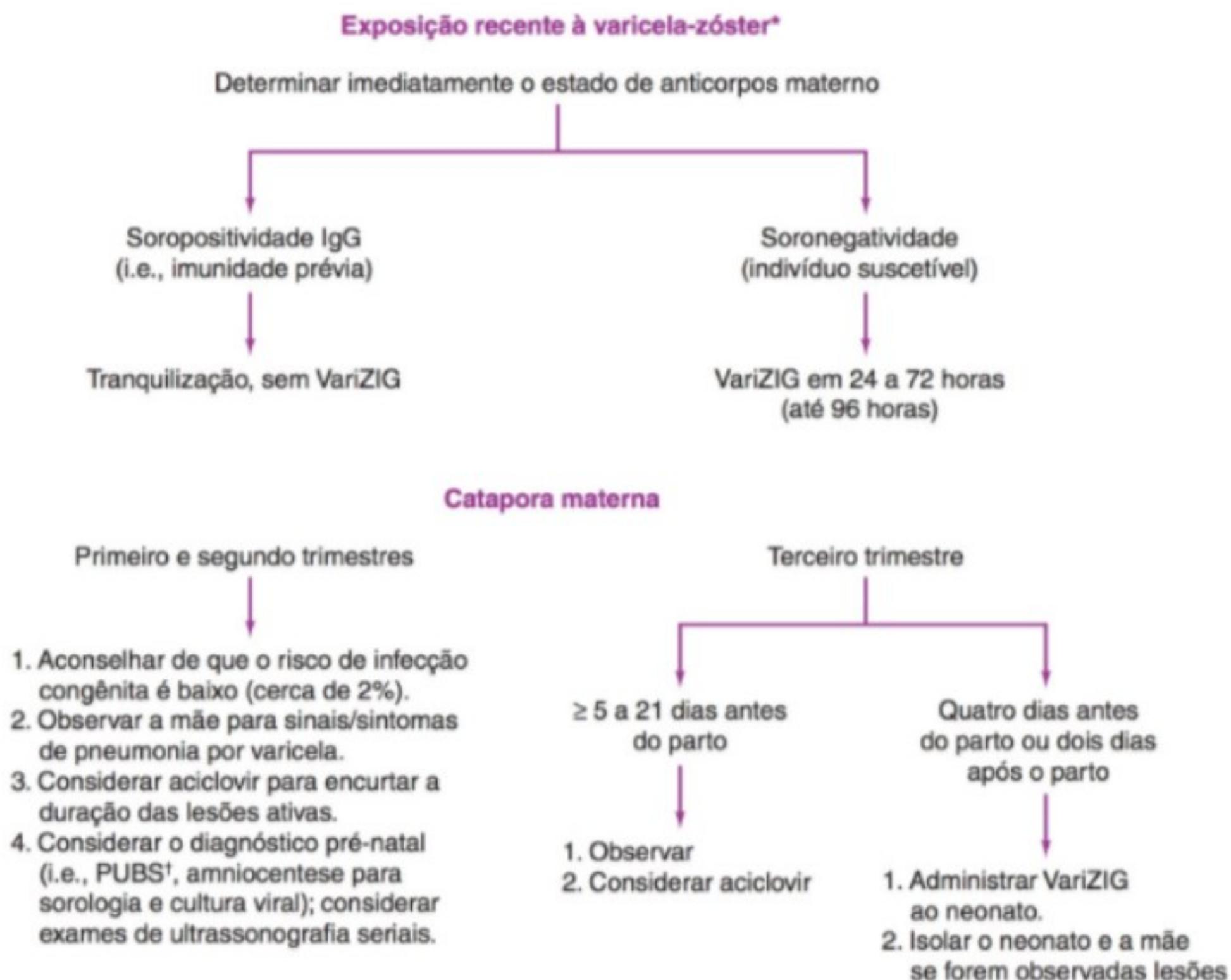
O risco de síndrome de VVZ congênita depende da idade gestacional na qual a exposição ocorre. A infecção materna após

20 semanas não está associada com anomalias congênicas e o prognóstico é favorável, tão logo a saúde materna esteja otimizada. A infecção antes de 20 semanas está associada com um baixo risco de VVZ congênito. O diagnóstico por ultrassonografia pré-natal de anomalias fetais sugestiva de síndrome VVZ carrega um mau prognóstico.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Chapter 58: infectious diseases. In Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds). *Williams Obstetrics*. 23rd ed. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=6048859>. Accessed October 30, 2010.

Daley AJ, Thorpe S, Garland SM. Varicella and the pregnant woman: prevention and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48:26-33. PMID: 18275568.

Degani S. Sonographic findings in fetal viral infection: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:329-336. PMID: 16635273.



▲ **Figura 15-3** Manejo da infecção por varicela-zóster na gravidez. (*) Se o período de exposição for incerto ou a avaliação diagnóstica for retardada, considerar o teste de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) serial. O uso empírico de VariZIG pode ser adequado se houver suspeita de suscetibilidade. (†) Amostra sanguínea umbilical percutânea (Reproduzida, com permissão, de Riley LE. Varicella-zoster virus infection in pregnancy. In Hirsch MS, Lockwood CJ (eds.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2010. <http://www.utdol.com>).

Duff P, Sweet R, Edwards R. Maternal and fetal infection. In Creasy RK, Resnik R, Iams J, et al (eds.). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009:783-784.

Gardella C, Brown ZA. Managing varicella zoster infection in pregnancy. *Cleve Clin J Med* 2007;74:290-296. PMID: 17438678.

Koren G. Congenital varicella syndrome in the third trimester. *Lancet* 2005;366:1591-1592. PMID: 16271630.

Mendelson E, Aboudy Y, Smetana Z, Tepperberg M, Grossman Z. Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infection: rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster vírus (VZV), herpes simplex vírus (HSV), parvovírus B19 and human immunodeficiency vírus (HIV). *Reprod Toxicol* 2006;21:350-382. PMID: 16564672.

Riley LE. Varicella-zoster vírus infection in pregnancy. In Hirsch MS, Lockwood CJ (eds). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010. <http://www.utdol.com>. Accessed September 20, 2010.

Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster vírus infection during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: varicella-zoster vírus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007;196:95-102. PMID: 17180380.

Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol* 2006;21:410-420. PMID: 15979274.

RUBÉOLA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Causada por um vírus RNA transmitido via gotículas respiratórias.
- ▶ Prevenção: vacina contra rubéola.
- ▶ Manifestações clínicas: infecção subclínica ou doença branda autolimitada.
- ▶ Diagnóstico: teste sorológico — anticorpos IgM e IgG para rubéola.
- ▶ Síndrome de rubéola congênita: surdez, defeitos oculares, defeitos no sistema nervoso central e malformações cardíacas.

▶ Patogênese

O vírus da rubéola é parte da família RNA togavírus. Comumente referido como sarampo alemão, o vírus é transmitido via gotículas respiratórias. A partir do trato respiratório, o vírus se reproduz nos linfonodos e se dissemina de modo hematogênico por todo o corpo. A disseminação hematogênica do vírus sobre a placenta causa infecção fetal ou síndrome da rubéola congênita (SRC). O vírus causa dano citopático aos vasos e isquemia nos órgãos afetados, levando a vários defeitos congênitos.

▶ Prevenção

A prevenção primária da rubéola é possível por meio da vacinação pré-concepcional. Desde a introdução da vacina em 1969, a

incidência de rubéola nos Estados Unidos tem caído acentuadamente — de 0,45 por 100.000 em 1990 para 0,1 por 100.000 em 1999. A vacina contra a rubéola consiste em um vírus vivo atenuado. Atualmente a vacina é recomendada para todas as crianças com idades de 12 a 15 meses e 4 a 6 anos junto com sarampo e caxumba (vacina SCR). Embora recomende-se que as mulheres que recebem a vacina contra rubéola prorroguem a concepção para pelo menos um mês adiante, não há dados que sugiram um aumento nas complicações se ela for inadvertidamente administrada durante a gravidez.

As mulheres em idade reprodutiva devem ser testadas para imunidade à rubéola antes da gravidez. Se os resultados indicarem suscetibilidade, estas pacientes devem ser vacinadas antes da concepção. Se elas não forem vistas antes da concepção e ao contrário se apresentarem no momento da gravidez, os obstetras devem realizar o teste para rubéola na primeira consulta pré-natal. Mulheres suscetíveis são aconselhadas a evitar a exposição a indivíduos com exantemas virais.

As gestantes que estão não imunes à rubéola devem ser imediatamente vacinadas após o parto. Noventa e cinco por cento dos indivíduos que recebem a vacina serão soroconvertidas. As mulheres vacinadas podem continuar a amamentar e não transmitirão o vírus aos contatos suscetíveis. Os programas de vacinação pós-parto se mostraram redutores da suscetibilidade à rubéola em gestantes não imunes. Um estudo de 2004 revelou que um terço das gestantes também são suscetíveis à caxumba. Portanto, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda que as mulheres suscetíveis à rubéola recebam a vacina SRC no pós-parto.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas (Quadro 15-4)

A rubéola adquirida pode ser subclínica ou se apresentar como doença branda, autolimitada, associada com um exantema. Embora 25 a 50% dos indivíduos sejam assintomáticos, os sintomas incluem febre baixa, conjuntivite, tosse e mal-estar. O período de incubação é de 2 a 3 semanas. Os sintomas geralmente duram 1 a 5 dias seguidos pelo início da erupção. O exantema característico da rubéola é uma erupção sem prurido, eritematosa, maculopapular. A erupção normalmente começa no rosto e então se dissemina para o tronco e extremidades, durando de 1 a 3 dias. A resolução da erupção segue o mesmo padrão da disseminação. As pacientes podem ficar contagiosas por 7 a 10 dias uma vez que o vírus se apresenta no sangue e nas secreções nasofaríngeas antes e após o início dos sintomas. Linfadenopatia sensível generalizada, em particular adenopatia pós-auricular, também pode estar presente. As adolescentes podem se apresentar com sequelas reumatológicas, incluindo rigidez matinal e dor articular simétrica. As raras complicações da rubéola incluem trombocitopenia, anemia hemolítica e hepatite.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de rubéola geralmente é estabelecido [CD1] por teste sorológico do IgG e IgM específico da rubéola, via

Quadro 15-4 Manifestações clínicas de rubéola

Crianças	Adultos	Fetal (achados de ultrassonografia pré-natal)	Neonatal
Febre baixa	Febre baixa	Abortamento espontâneo	Catarata, retinopatia
Mal-estar	Mal-estar	Morte fetal intrauterina	Surdez
Tosse	Tosse	Restrição de crescimento	Microcefalia
Conjuntivite	Conjuntivite	Microcefalia	Hepatosplenomegalia
Erupção maculopapular sem prurido (rosto ao tronco)	Erupção maculopapular sem prurido (rosto ao tronco)	Hepatosplenomegalia	Anemia hemolítica, trombocitopenia
Linfadenopatia	Linfadenopatia		Defeitos imunes
	Sintomas reumatológicos		Panencefalite

teste imunoenzimático (ELISA) e outros testes sorológicos. A concentração de anticorpos IgM atinge um pico 7 a 10 dias após o início da infecção e diminui nas quatro semanas subsequentes. A concentração no soro de IgG aumenta de modo lento, mas permanece positiva durante a vida de um indivíduo. A SCR para rubéola ou cultura positiva também pode facilitar o diagnóstico. O vírus pode ser isolado do sangue, cavidade nasal, faringe ou urina.

Se a exposição à rubéola ocorrer em uma mulher suscetível, os testes sorológicos devem ser feitos. Se a infecção aguda for documentada com a presença de um anticorpo IgM, a paciente deve ser informada sobre a opção de diagnóstico pré-natal. Existem vários métodos para estabelecer o diagnóstico pré-natal da rubéola. Sangue fetal via cordocentese pode ser testado para concentrações de IgM específicas da rubéola. Isso tem uso limitado, porque as imunoglobulinas fetais não têm probabilidade de estarem presentes antes de 22 a 24 semanas. A RCP pode ser feita nos vilos coriônicos, sangue fetal e líquido amniótico. Embora esses testes possam determinar a presença de rubéola no compartimento fetal, os resultados não se correlacionam com o nível da lesão fetal.

► Diagnóstico diferencial

Rubéola
Roséola
Outros exantemas virais
Reação a fármaco

► Complicações

Embora o vírus seja geralmente autolimitado nos adultos, raras complicações de rubéola em adultos foram registradas. Estas sérias complicações incluem encefalite, trombocitopenia com manifestações hemorrágicas, neurite e conjuntivite.

O vírus também pode causar efeitos adversos no feto em desenvolvimento. As gestantes infectadas com rubéola correm

maior risco de abortamento espontâneo, infecção fetal, restrição de crescimento e morte fetal. Devido aos programas de vacinação contra a rubéola estabelecidos nos Estados Unidos, a incidência da SRC tem diminuído dramaticamente, e existem no momento menos de 50 casos da SRC a cada ano. Contudo, cerca de 10 a 20% das mulheres em idade reprodutiva nos Estados Unidos não são imunes e seus fetos correm risco de SRC. Nos países desenvolvidos sem diretrizes nacionais para a vacinação contra rubéola, o perigo da doença é mais alto e a SRC afeta de 10 a 90 por 100.000 nascidos vivos.

A rubéola é considerada um dos vírus mais teratogênicos durante a gravidez. A infecção congênita depende do momento da exposição ao vírus. Cerca de 50 a 80% dos neonatos expostos ao vírus antes de 12 semanas de gestação irão manifestar sinais de infecção congênita. O risco de SRC diminui com o avanço da idade gestacional. A SRC é rara se a infecção ocorrer além de 18 semanas de gestação.

As anomalias comuns associadas com a SRC incluem surdez (60 a 75%), defeitos no olho como cataratas ou retinopatia (10 a 30%), anomalias no sistema nervoso central (10 a 25%) e malformações cardíacas (10 a 20%). Outros achados incluem microcefalia, retardo do crescimento, hepatosplenomegalia, anemia hemolítica e trombocitopenia. A infecção fetal é crônica e persistente após o nascimento. Embora a maioria dos bebês com SRC seja assintomática no nascimento, eles desenvolvem com o tempo sinais e sintomas. Devido à falta de manifestações clínicas no nascimento e ao risco de progressão, o diagnóstico preciso é fundamental. Manifestações tardias da SRC incluem perda auditiva, distúrbios endócrinos, defeitos imunes e panencefalite.

► Tratamento

O tratamento para infecção por rubéola aguda nas crianças e nos adultos é a terapia de suporte. Glicocorticoides e transfusão de plaquetas são considerados em pacientes com complicações como trombocitopenia e encefalopatia. A administração de imunoglobulina a mulheres suscetíveis expostas à rubéola durante a gravidez é controversa. O benefício clínico de imunoglobulina

para profilaxia de pós-exposição da rubéola e prevenção de infecção fetal ainda tem que ser determinada.

► Prognóstico

As gestantes com rubéola têm um prognóstico favorável quando se trata de sua saúde. Infelizmente, o prognóstico da SRC é potencialmente devastador porque os neonatos afetados sofrem de sérias sequelas e dano permanente.

Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:182-192. PMID: 17337363.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward elimination of rubella and congenital rubella syndrome—the Americas, 2003–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1176–1179. PMID: 18971920.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Chapter 58: infectious diseases. In Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds). *Williams Obstetrics* 23rd ed. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=6048859>. Accessed October, 30, 2010.

Degani S. Sonographic findings in fetal viral infection: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:329–336. PMID: 16633527.

De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Caruso A. Rubella infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006;21:390–398. PMID: 16580940.

Dontigny I, Arsenault MY, Martel MJ, et al. Rubella in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:152–168. PMID: 18254998.

Duff P, Sweet R, Edwards R. Maternal and fetal infection. In Creasy RK, Resnik R, Iams J, et al (eds). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009:775–776.

Duszak RS. Congenital rubella syndrome-major review. *Optometry* 2009;80:36–43. PMID: 19111256.

Elliman D, Sengupta N, El Bashir H, Bedford H. Measles, mumps, and rubella: prevention. *Clin Evid (Online)*. 2007;2007:0316. PMID: 19454052.

Haas DM, Flowers CA, Congdon CL. Rubella, rubéola, and mumps in pregnant women: susceptibilities and strategies for testing and vaccinating. *Obstet Gynecol* 2005;106:295–300. PMID: 16055578.

Oster ME, Riehle-Colarusso T, Correa A. An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:1–8. PMID: 19697432.

Reef SE, Cochi SL. The evidence for the elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the United States: a public health achievement. *Clin Infect Dis* 2006;43 (Suppl. 3):S123–S125. PMID: 16998770.

Reef SE, Redd SB, Abernathy E, Zimmerman L, Icenogle JP. The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998–2004: the evidence for absence of endemic transmission. *Clin Infect Dis* 2006;43 (Suppl. 3):S126–S132. PMID: 16998771.

Riley LE. Rubella in pregnancy. In Hirsch MS, Lockwood CJ (eds). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010. <http://www.uptodate.com>. Accessed September 20, 2010.

SÍFILIS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

► Causada pelo espiroqueta *Treponema pallidum*.

► Estágios:

- Estágio primário: definido pelo cancro.
- Estágio secundário: processo sistêmico envolvendo uma erupção maculopapular, linfadenopatia, sintomas iguais à gripe e condiloma lata.
- Estágio latente: infecção subclínica com testes sorológicos positivos.
 - Sífilis latente recente: em um ano da infecção inicial.
 - Sífilis latente tardia: infecção um ano após a infecção primária.
- Estágio terciário: doença sistêmica com manifestações cardiovasculares, neurológicas e cutâneas.

► Diagnóstico: visualização direta por microscopia de campo escuro, títulos sorológicos (VDRL e reagina plasmática rápida, testes treponêmicos não específicos; teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente, testes específicos treponêmicos).

► Complicações na gravidez: abortamento espontâneo, restrição de crescimento, natimortalidade, anomalias congênitas, parto pré-termo, infecção fetal/neonatal e morte neonatal.

► Tratamento: penicilina.

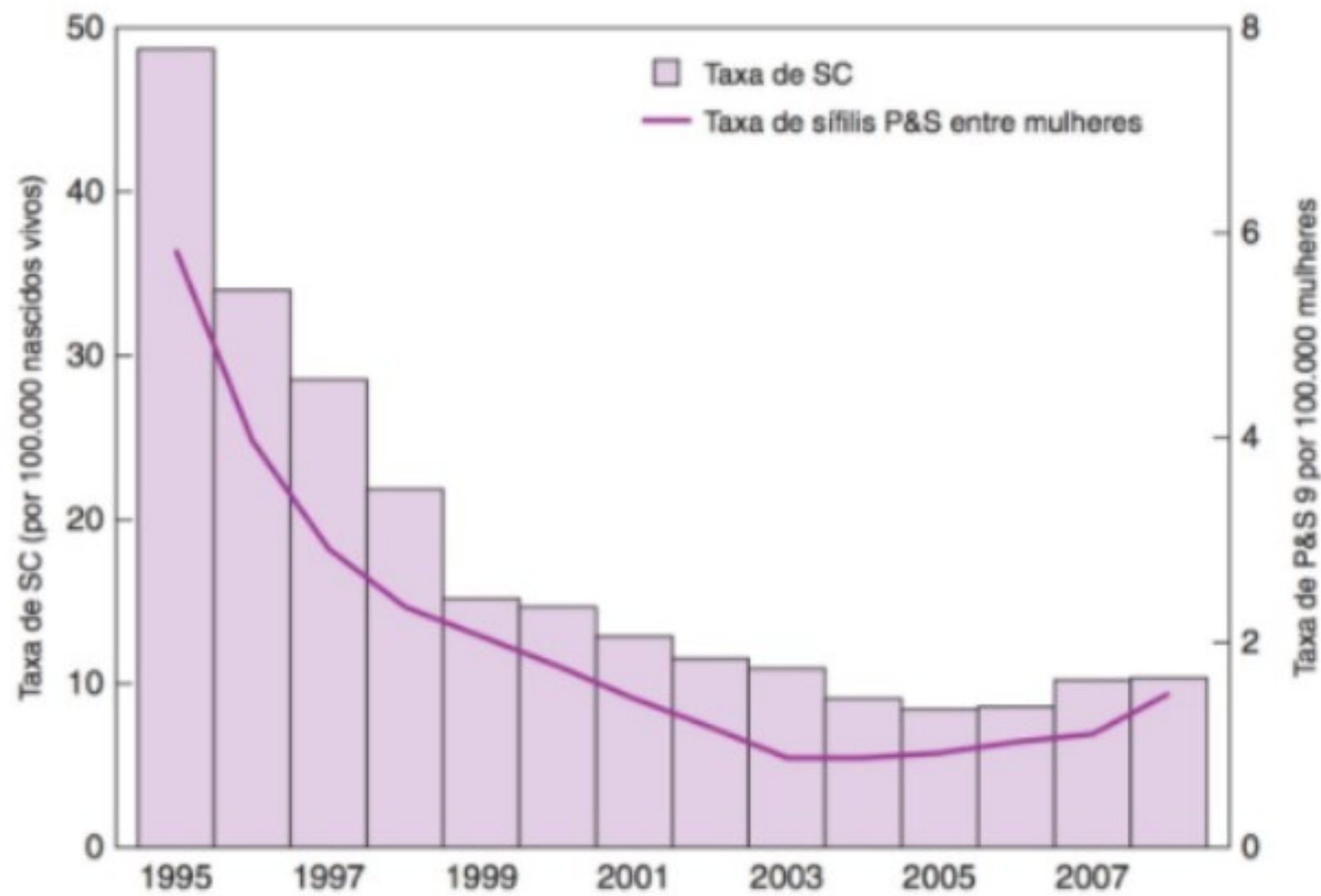
► Patogênese

A sífilis é uma infecção sistêmica crônica causada pelo espiroqueta móvel *Treponema pallidum*. Ela é mais comumente adquirida por meio do contato sexual direto. Durante a gravidez, a infecção pode também ocorrer via transmissão transplacentária. A exposição a lesões abertas contendo os organismos facilita a transmissão do espiroqueta sobre as membranas mucosas ou abrasões cutâneas. A infecção é adquirida em 50 a 60% dos parceiros após uma simples exposição sexual a uma lesão infectada. A destruição do tecido observada em infecções por sífilis é um resultado da resposta imune em vez de um ataque direto do próprio espiroqueta.

Embora a incidência de sífilis tenha declinado nas décadas de 1990 até o início de 2000, houve um notável aumento de 2003 a 2005. Durante este período, houve um aumento paralelo no número de casos diagnosticados de sífilis congênita (Fig. 15-4).

► Prevenção

Estratégias de saúde pública, aconselhamento e educação das pacientes sobre infecções sexualmente transmissíveis podem ajudar na redução do risco dessas infecções. Embora o uso correto



▲ **Figura 15-4** Taxa de sífilis congênita (SC) entre bebês com menos de 1 ano de idade e taxa de sífilis primária e secundária (P&S) entre mulheres com 10 anos de idade ou mais (Reproduzida de Centers for Disease Control and Prevention. National Electronic Telecommunication System for Surveillance, United States, 1995-2008. <http://www.cdc.gov/mmwr/previwr/mmwrhtml/mm5914a1.htm>).

e consistente de preservativos de látex possa diminuir o risco de transmissão de sífilis, a abstinência sexual é o único método garantido para evitar a transmissão. Outros fatores de risco associados à sífilis na gravidez incluem pobreza, promiscuidade sexual e uso de drogas ilícitas. Evitar atividades que levem ao comportamento de risco, como consumo de álcool e drogas, também pode ajudar na prevenção da transmissão. O risco de sífilis pode ser posteriormente modificado pela identificação precoce de pacientes infectados, rastreamento de populações de alto risco, tratamento adequado de pacientes e indivíduos expostos e melhora no acesso ao cuidado com a saúde.

A sífilis congênita pode ser prevenida com o rastreamento de todas as gestantes e com o tratamento daquelas com evidência de infecção. As pacientes devem ser estimuladas a procurar cuidado pré-natal inicial e todas as gestantes devem se submeter ao rastreamento na consulta pré-natal inicial. Pacientes de alto risco devem ser novamente rastreadas no terceiro trimestre, por volta de 28 semanas de gestação e, em áreas com altas taxas de sífilis congênita, um novo rastreamento na admissão do trabalho de parto deve ser considerado. As mulheres com morte fetal intrauterina após 20 semanas de gestação devem também ser avaliadas para sífilis.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A sífilis é uma infecção que, se não tratada, apresenta-se em diferentes estágios durante um período de tempo. A sífilis recente, que ocorre no primeiro ano após o contágio da infecção, inclui

sífilis primária e secundária. A sífilis latente se refere à ausência de sintomas no cenário de sorologias positivas e muitas vezes acompanha a sífilis secundária. Sífilis terciária ou tardia, que envolve os sistemas nervoso central e cardiovascular, manifesta-se em um período de anos a décadas após a infecção inicial. O Quadro 15-5 resume as manifestações clínicas dos vários estágios da sífilis.

O cancro, a lesão característica da sífilis primária, é uma úlcera indolor, não sensível, com uma base enrijecida e borda elevada. A lesão é encontrada no local da inoculação. Nas mulheres, ela é encontrada com mais frequência na genitália externa, na cérvice ou na vagina. A sífilis primária pode também se manifestar com linfadenopatia inguinal indolor. O período de incubação varia de 10 a 90 dias, com um tempo médio de incubação de três semanas. O cancro primário cicatriza espontaneamente em 3 a 6 semanas na ausência de tratamento.

A sífilis secundária é um processo sistêmico caracterizado pela disseminação da infecção. Este estágio geralmente se apresenta geralmente de seis semanas a seis meses após o início do cancro primário. As pacientes se apresentam com lesões cutâneas e da membrana da mucosa, junto com sintomas iguais à gripe (febre e mialgia) e linfadenopatia generalizada. A erupção maculopapular generalizada começa no tronco em extremidades próximas e se alastra para todo o corpo, incluindo palmas da mão, solas do pé e escalpo. O condiloma lata é uma lesão igual a uma verruga encontrada na região genital. A erupção geralmente se resolve espontaneamente em 2 a 6 semanas. As pacientes entram então no estágio latente da sífilis.

As pacientes com sífilis latente geralmente são assintomáticas, sem achados no exame físico. Os testes sorológicos continuam a ser positivos durante este período. A sífilis latente é

Quadro 15-5 Manifestações clínicas dos vários estágios da sífilis

Precoce		Latente		Tardia
Primária	Secundária	Latente precoce (< 1 ano da infecção inicial)	Latente tardia (> 1 ano da infecção inicial)	Terciária
Cancro	Erupção maculopapular (tronco a extremidades distais), mialgia	Sem sintomas Sorologias positivas		Doença cardiovascular (aneurismas aórticos, insuficiência aórtica, estenose coronária)
Linfadenopatia inguinal	Febre, mialgias			Neurosífilis (paralisia, <i>tabes dorsalis</i> , demência)
	Linfadenopatia generalizada			Lesões cutâneas (gomas)
	Condiloma lata			

posteriormente dividida em sífilis latente precoce e tardia. Se a infecção latente ocorrer em um ano da infecção inicial, ela é definida como sífilis latente precoce. A sífilis latente tardia se refere à infecção que ocorre um ano após o momento da infecção inicial. Uma paciente pode permanecer no estágio latente por vários anos.

Cerca de um terço dos indivíduos com sífilis não tratada irá avançar para o estágio terciário. A destruição disseminada do tecido no estágio terciário resulta em doença cardiovascular, neurosífilis e lesões cutâneas e ósseas. A endarterite obliterante ocorre à medida que o espiroqueta desenvolve uma predileção por arteríolos. A sífilis cardiovascular se manifesta com aneurismas aórticos, insuficiência aórtica e estenose coronária. A neurosífilis é caracterizada por paralisia, parestesias, *tabes dorsalis*, cegueira, anormalidades da marcha, confusão e demência.

A pupila de Argyll-Robertson (pupila que não reage à luz, mas é capaz de se adaptar) é patognomônica para a sífilis terciária. Gomas são manifestações dermatológicas clássicas. Estas gomas consistem em necrose circundada por um infiltrado inflamatório encapsulado pelo tecido conectivo proliferativo e formam lesões nodulares castanho-avermelhadas na pele.

B. Achados laboratoriais

O teste para sífilis pode ser feito com visualização direta do organismo ou pelo teste sorológico direto. Usando a microscopia de campo escuro, os espiroquetas podem ser identificadas em lesões ou líquido corporais. Mais recentemente, a coloração de imunofluorescência direta tem substituído a microscopia de campo escuro, mas os técnicos ainda solicitam a microscopia fluorescente para visualizar o organismo. Os testes sorológicos podem inicialmente retornar negativos nos estágios iniciais da formação de cancro. Portanto, estas lesões devem ser amostradas para detecção de espiroquetas e passarem por exame de campo escuro.

O teste sorológico consiste em um teste de rastreamento não específico seguido de um teste de anticorpo treponêmico de confirmação. Os testes de rastreamento não treponêmicos incluem o teste Veneral Disease Research Laboratories (VDRL), o teste de reagina plasmática rápida (RPR) ou teste de reagina automatizado. Registrado como título, estes testes usam antígenos de cardiolipina para detectar anticorpos circulantes e pode ser usado para acompanhar a resposta ao tratamento. Em determinadas pacientes, contudo, um título baixo pode persistir por um longo período de tempo. Devido à natureza não específica desses testes, resultados falso-positivos não são incomuns (0,2 a 3,2%) e podem ocorrer em uma grande quantidade de cenários, incluindo várias infecções, malignidades, doenças do tecido conectivo e doença hepática crônica.

O teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-ABS) é o teste de confirmação mais comumente usado que detecta anticorpos especificamente direcionados aos componentes celulares treponêmicos. Como esses testes permanecem positivos mesmo após o tratamento, eles não são usados para acompanhar a resposta ao tratamento. Na gravidez, mulheres soropositivas devem ser consideradas infectadas a menos que uma história de tratamento seja bem documentada e os títulos de anticorpo sorológico subsequente tenham decaído.

Menos de 10% das pacientes com sífilis não tratada avançam para a neurosífilis tardia sintomática. Na ausência de sinais ou sintomas clínicos de envolvimento neurológico, o CDC não recomenda punção lombar de rotina na sífilis primária e secundária. Contudo, em pacientes com sífilis latente, a punção lombar deve ser feita se houver sinais de envolvimento neurológico, evidência de sífilis terciária ativa, falha no tratamento ou infecção por HIV. O diagnóstico de neurosífilis depende de uma combinação de testes incluindo sorologias reativas, contagem celular de líquido cefalorraquiano anormal (LCS), proteína elevada e/ou VDRL LCS reativa.

Os títulos de VDRL quantitativos seriais facilitam o diagnóstico de nova infecção ou persistência da sífilis ativa. Com o tratamento adequado, os títulos de VDRL diminuem e se tornam

negativos em 6 a 12 meses na sífilis precoce e em 12 a 24 meses na sífilis tardia. Testes diagnósticos adicionais (como a punção lombar) e tratamento adequado são necessários se os títulos continuarem a subir.

A sífilis congênita é facilmente diagnosticada no cenário de um feto com manifestações clínicas de sífilis, placentomegalia e estudos laboratoriais positivos confirmando a infecção. Contudo, muitos neonatos não manifestam sinais e sintomas de infecção congênita. Embora o sangue do cordão possa retornar positivo para testes não específicos para sífilis, o diagnóstico é difícil devido à transferência transplacentária de anticorpos IgG não treponêmicos e treponêmicos para o feto. Nestas situações complicadas, o tratamento deve ser baseado no diagnóstico de sífilis na mãe, condição de tratamento da mãe, comparação de títulos não treponêmicos maternos e do bebê no momento do parto e presença de achados clínicos de sífilis no bebê. Os bebês com testes de VDRL positivos sem evidência clínica de sífilis devem ter verificação mensal dos títulos de VDRL por pelo menos nove meses; títulos crescentes indicam a necessidade de terapia.

► Diagnóstico diferencial

Sífilis Primária

Granuloma inguinal
Linfogranuloma venéreo
Herpes simples
Cancroide
Carcinoma
Trauma
Líquen plano
Psoríase
Infecções por micose
Doença de Bowen

Sífilis Secundária

Alterações cutâneas
Psoríase
Líquen plano
Pitiríase rósea
Tínea versicolor
Infecções parasíticas
Exantemas virais
Febre maculosa das Montanhas Rochosas

► Complicações

Além das manifestações acima mencionadas dos vários estágios da sífilis, as complicações da sífilis congênita resultam em morbidade neonatal significativa. Embora a transmissão vertical possa ocorrer a qualquer momento durante a gravidez e em qualquer

estágio da sífilis, o risco de infecção congênita é maior nos estágios iniciais da doença. As mulheres com sífilis primária ou secundária têm mais probabilidade de transmitir a doença para seus fetos do que as mulheres com doença latente. A sífilis primária e a sífilis secundária materna estão associadas a um risco de 50% de sífilis congênita, enquanto a sífilis latente precoce carrega um risco de 40% de sífilis congênita. O risco de sífilis congênita é ainda mais baixo, próximo a 10%, entre pacientes com sífilis latente tardia. Embora desfechos adversos graves tenham maior probabilidade de ocorrer com a transmissão nos estágios iniciais, a maioria das gestantes estão no estágio latente da sífilis no momento do diagnóstico e têm tido a infecção por mais de um ano.

Embora o espiroqueta possa atravessar a placenta e infectar o feto já na sexta semana de gestação, as manifestações clínicas não aparecem até após a 16ª semana. Neste momento, o sistema imune fetal amadureceu e pode responder ao espiroqueta. É a reação imune à infecção que é responsável pela destruição do tecido em vez da lesão direta pelo espiroqueta. O risco de sífilis congênita é aumentado com a infecção tardia na gravidez, tratamento menor que 30 dias antes do parto, tratamento inadequado da mãe e falta de teste sorológico pré-natal.

A sífilis não tratada está associada a efeitos adversos significativos sobre a gravidez, incluindo abortamento espontâneo, restrição do crescimento intrauterino, morte fetal, anomalias congênitas, parto pré-termo e morte neonatal. As taxas de natimortalidade variam de 10 a 35%. Os fetos com infecções congênitas exibem hepatosplenomegalia, ascite, poli-hidrânio, engrossamento plaquetário e hidropsia.

A sífilis congênita é dividida em duas síndromes clínicas: sífilis congênita precoce e tardia (Quadro 15-6). A sífilis congênita precoce se refere às manifestações de sífilis dentro dos primeiros 2 anos de vida. Estes bebês podem se apresentar com erupção maculopapular, coriza (síndrome igual a gripe associada com o corrimento nasal), lesões da mucosa, hepatosplenomegalia, icterícia, anemia, linfadenopatia, coriorretinite e irite. A sífilis congênita tardia se apresenta após os 2 anos de idade. Os achados consistentes com a sífilis congênita tardia incluem fronte ampla, maxilar curto, nariz em sela, tibia sem sabre, barra palatina alta,

Quadro 15-6 Sinais e sintomas da sífilis congênita

Precoce (sintomas nos primeiros 2 anos de idade)	Tardia (sintomas após os 2 anos de idade)
Erupção maculopapular	Fronte ampla
Coriza	Maxilar curto
Lesões da mucosa	Nariz em sela
Hepatosplenomegalia	Tibia em sabre
Icterícia	Barra palatina alta
Anemia	Dentes de Hutchinson
Linfadenopatia	Ceratite intersticial
Coriorretinite	Surdez do oitavo nervo

dentes de Hutchinson ceratite intersticial e surdez do oitavo nervo. Os bebês também podem apresentar outras manifestações neurológicas como retardo mental, hidrocefalia e atrofia do nervo ótico.

► Tratamento

As gestantes com história de contato sexual com uma pessoa infectada por sífilis, visualização positiva para espiroquetas documentada por microscopia de campo escuro, sorologias positivas via teste treponêmico específico ou evidência de nova infecção devem ser tratadas. A penicilina G é a opção de tratamento para todos os estágios da sífilis e é efetiva no tratamento da doença materna, prevenção de transmissão fetal e tratamento da doença fetal (Quadro 15-7). Embora as alternativas à penicilina estejam disponíveis para tratar de pacientes alérgicas à penicilina não grávidas, a penicilina G parenteral é a única terapia com eficácia documentada para sífilis durante a gravidez porque ela atravessa a placenta em quantidades adequadas, tratando de modo efetivo o feto. Portanto, recomenda-se que as pacientes conhecidas por terem alergia à penicilina submetam-se à dessensibilização seguida por tratamento subsequente com penicilina. Embora a eritromicina fosse previamente usada para o tratamento da sífilis na gravidez, sua eficácia para o tratamento do feto e prevenção da transmissão é inadequada. A doxiciclina e a tetraciclina podem ser usadas para tratar de pacientes não grávidas. A eficácia de antibióticos como ceftriaxona e azitromicina está sendo investigada no momento.

A dessensibilização pode ocorrer de maneira oral ou intravenosa. Independentemente da via, as pacientes devem se submeter à dessensibilização em um ambiente hospitalar devido às potenciais reações alérgicas sérias mediadas por IgE.

A doença precoce, com documentação de que a infecção inicial ocorreu no ano anterior, é tratada com uma dose única de benzatina penicilina. Devido às falhas no tratamento mesmo após a adesão às diretrizes recomendadas, alguns especialistas

recomendam terapia adicional com uma segunda dose de penicilina G uma semana após a dose inicial. Apesar da terapia adequada, os fatores de risco para a falha no tratamento incluem títulos de VDRL elevados no momento do diagnóstico, duração desconhecida da infecção, tratamento em quatro semanas do parto e sinais de sífilis fetais na ultrassonografia.

A sífilis latente tardia, sífilis latente de duração indeterminada e sífilis terciária devem ser tratadas com três doses de penicilina benzatina em intervalos semanais. A neurosífilis requer tratamento mais intenso com altas doses de penicilina cristalina aquosa intravenosa ou penicilina procaína intramuscular por 10 a 14 dias.

As pacientes podem desenvolver a reação de Jarisch-Herxheimer em algumas horas após o tratamento. Os sintomas duram por 12 a 24 horas e incluem febre, tremores, mialgias, vasodilatação, hipotensão branda e taquicardia. Além dos sintomas presentes em mulheres não grávidas, as mulheres que se submetem ao tratamento no segundo trimestre correm risco de contrações pré-termo, trabalho de parto pré-termo (risco mais alto em 48 horas após o tratamento), movimento fetal diminuído, sofrimento fetal e morte fetal. As pacientes melhoram com a terapia de suporte porque a reação de Jarisch-Herxheimer geralmente é autolimitada e se resolve em 24 a 36 horas.

A resposta à terapia deve ser monitorada com exame clínico e sorológico em 1, 3, 6, 12 e 24 meses após o tratamento. Os títulos geralmente diminuem em pelo menos quatro vezes em 12 a 24 meses de tratamento. As pacientes com sintomas clínicos persistentes com aumentos de quatro vezes no título do teste não treponêmico tiveram insucesso em sua terapia ou sofreram nova infecção. Estas pacientes precisam de um novo tratamento, análise de LCS e teste para HIV. As gestantes tratadas para sífilis precisam de repetição dos títulos sorológicos em 28 a 32 semanas de gestação e no parto. As mulheres com alto risco de nova infecção podem ter suas sorologias verificadas mensalmente.

Após o tratamento adequado, os testes sorológicos não treponêmicos se tornam muitas vezes negativos. Os resultados do

Quadro 15-7 Tratamento recomendado pelo CDC para sífilis durante a gravidez

Diagnóstico	Tratamento
1. Sífilis latente primária, secundária e precoce (< 1 ano)	Penicilina G benzatina, 2,4 UM IM em dose única
2. Sífilis latente tardia (> 1 ano), sífilis latente de duração indeterminada e sífilis terciária	Penicilina G benzatina, 7,2 UM total, administrada como três doses de 2,4 UM IM cada em intervalos de 1 semana
3. Neurosífilis	Penicilina G cristalina aquosa, 18 a 24 UM por dia administrada como 3 a 4 UM IV a cada 4 horas ou por infusão contínua por 10 a 14 dias OU Penicilina procaína, 2,4 UM IM diário, mais probenecida 500 mg PO qid, os dois durante 10 a 14 dias.
4. Alérgica à penicilina	Gestantes com história de alergia à penicilina devem ter a alergia confirmada e então ser dessensibilizadas

IM, intramuscular; IV, intravenoso; UM, unidades milhão; PO, oral; qid, 4 vezes/dia.

Modificado, com permissão, dos Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:22-35.

teste treponêmico geralmente permanecem positivos ao longo da vida. Determinadas pacientes podem ter testes não treponêmicos positivos apesar do tratamento. Nestes casos, os títulos não são, em geral, mais altos do que 1:8.

► Prognóstico

O número de casos de sífilis precoce recentemente tem aumentado, em particular entre usuários de drogas intravenosas e na população com HIV. A taxa de sífilis entre mulheres aumentou de 1,1 casos por 100.000 mulheres em 2007 para 1,5 casos por 100.000 mulheres em 2008. As mulheres em idade reprodutiva compõem 80% da população feminina com sífilis. Portanto, a sífilis é uma importante preocupação com a saúde. Sequelas sérias para o feto e o neonato devem-se à incapacidade em diagnosticar ou tratar de modo adequado à doença materna.

A eficácia da penicilina para tratamento da sífilis na gravidez varia de 95 a 100%. O prognóstico geralmente é favorável uma vez que a paciente requer acompanhamento próximo porque a falha no tratamento pode resultar em feto e neonato congenitamente infectados.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital syphilis — United States, 2003–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:413–417. PMID: 20395934.

Centers for Disease Control and Prevention. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1–94. PMID: 16888612.

Chakraborty R, Luck S. Managing congenital syphilis again? The more things change.... *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:247–252. PMID: 17471033.

Cheng JQ, Zhou H, Hong FC, et al. Syphilis screening and intervention in 500.000 pregnant women in Shenzhen, the People's Republic of China. *Sex Transm Infect* 2007;83:347–350. PMID: 17693449.

Coonrod DV, Jack BW, Stubblefield PG, et al. The clinical content of preconception care: infectious diseases in preconception care. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199 (6 Suppl. 2):S296–S309. PMID: 19081424.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Chapter 58: infectious diseases. In Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds). *Williams Obstetrics* 23rd ed. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=6048859>. Accessed October 30, 2010.

Doroshenko A, Sherrad J, Pollard AJ. Syphilis in pregnancy and the neonatal period. *Int J STD Aids* 2006;17:221–227. PMID: 16595042.

Duff P, Sweet R, Edwards R. Maternal and fetal infection. In Creasy RK, Resnik R, Iams J, et al (eds). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009:777–782.

Hollier LM. Syphilis. In Soper DE, Hollier LM, Eckert LO, et al (eds). *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. <http://www.acog.org/publications/infectiousDiseases>. Accessed September 20, 2010.

Hossain M, Broutet N, Hawkes S. The elimination of congenital syphilis: a comparison of the proposed World Health Organization action plan for the elimination of congenital syphilis with existing national maternal and congenital syphilis policies. *Sex Transm Dis* 2007;34 (7 Suppl.):S22–S30. PMID: 17592387.

Norwitz ER. Syphilis in pregnancy. In Lockwood CJ, Bartlett JG (eds). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010. <http://www.utdol.com>. Accessed September 20, 2010.

Schmid GP, Stoner BP, Hawkes S, Broutet N. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2007;34 (7 Suppl.):S5–S10. PMID: 17592390.

Wolff T, Shelton E, Sessions C, Miller T. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:710–716. PMID: 19451578.

Zhou P, Gu Z, Xu J, Wang X, Liao K. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex Transm Dis* 2005;32:495–498. PMID: 16041252.

CITOMEGALOVÍRUS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Causado por herpes vírus de DNA de cadeia dupla.
- Prevenção: higiene pessoal rigorosa.
- Diagnóstico: teste sorológico nos adultos; RCP de líquido amniótico para o diagnóstico pré-natal.
- Achados ultrassonográficos antenatais: microcefalia, ventriculomegalia, calcificações intracranianas, hidropsia, restrição de crescimento, placentomegalia e intestino ecogênico.

► Patogênese

O citomegalovírus (CMV) é um vírus de DNA de cadeia dupla que pertence à família do herpes vírus. Ele tem a capacidade de estabelecer uma latência para a vida no hospedeiro após a infecção primária e pode periodicamente reativar-se com a excreção do vírus. O CMV é a infecção congênita mais comum. A estimativa da predominância no nascimento varia de 0,2 a 2,5%.

A transmissão horizontal do CMV resulta do transplante de órgãos infectados, transfusões sanguíneas, contato sexual ou contato com saliva ou urina contaminadas. A transmissão vertical deve-se à infecção transplacentária, à ingestão de secreções do trato genital durante o parto ou à amamentação. Como o vírus tem o potencial de permanecer latente nas células hospedeiras após a resolução da infecção inicial, as infecções por CMV nas gestantes são primárias ou recorrentes. Se a infecção inicial ocorrer durante a gravidez, ela é considerada uma infecção primária. Uma infecção recorrente se refere a uma infecção na qual os anticorpos maternos para CMV estão presentes antes da concepção.

A soropositividade para CMV aumenta com a idade. Nos Estados Unidos, aproximadamente 50 a 80% das mulheres adultas têm evidência sorológica de infecção prévia por CMV. Embora a imunidade materna preexistente diminua o risco de transmissão intrauterina, a presença de anticorpos não é absolutamente protetora contra a nova infecção ou a transmissão vertical. A taxa de soroconversão na gestação é de cerca de 1 a 4%.

A disseminação hematogênica do vírus sobre a placenta é responsável pela infecção congênita. A disseminação é mais provável durante a infecção primária. No caso de infecção primária na gravidez, há um aumento de 50% no risco de infecção fetal. A taxa de transmissão aumenta à medida que a gravidez avança, com o risco mais alto de transmissão no terceiro trimestre. Contudo, a gravidade da lesão fetal é maior se a infecção materna primária ocorrer no primeiro trimestre. No cenário da infecção recorrente, o risco de transmissão fetal é em geral mais baixo, com um percentual de 5 a 10%.

► Prevenção

Não há vacina para prevenção de infecção por CMV e há carência de dados que sugiram que o tratamento da infecção materna previne o risco de infecção por CMV congênita. Por estas razões, o rastreamento pré-natal rotineiro para CMV não é recomendado. Medidas preventivas, como técnicas de lavagem cuidadosa das mãos, devem ser empregadas para diminuir o risco de infecção por CMV durante a gravidez. Indivíduos suscetíveis devem evitar a partilha de alimentos ou bebidas com crianças jovens. As gestantes soronegativas devem também receber transfusão sanguínea negativa para CMV e ser aconselhadas sobre práticas sexuais seguras se não estiverem em uma relação monogâmica.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas (Quadro 15-8)

As manifestações clínicas de CMV dependem da integridade do sistema imune hospedeiro. Indivíduos imunocomprometidos correm risco de infecção séria e podem se apresentar com complicações como miocardite, hepatite, pneumonite, retinite e/ou meningoencefalite. Nas gestantes, as infecções por CMV são subclínicas ou consistem em sintomas brandos não específicos.

Quadro 15-8 Manifestações clínicas do citomegalovírus

Adultos imunocomprometidos	Fetal (achados na ultrassonografia pré-natal)	Neonatal
Sem sintomas	Ventriculomegalia	Hepatosplenomegalia
Febre de grau baixo	Calcificações intracranianas	Coriorretinite
Sintomas iguais aos da gripe	Microcefalia	Perda auditiva
Hepatite branda	Restrição de crescimento	Trombocitopenia
	Hidropsia fetal	Hepatite
	Intestino ecogênico	Disfunção hepática
	Peritonite meconial	Coagulação intravascular disseminada

Febre, sintomas iguais à gripe ou à hepatite branda têm maior probabilidade de ocorrer em indivíduos com infecções primárias em vez de uma nova infecção ou reativação. O período de incubação para o CMV é de 1 a 2 meses.

B. Achados laboratoriais

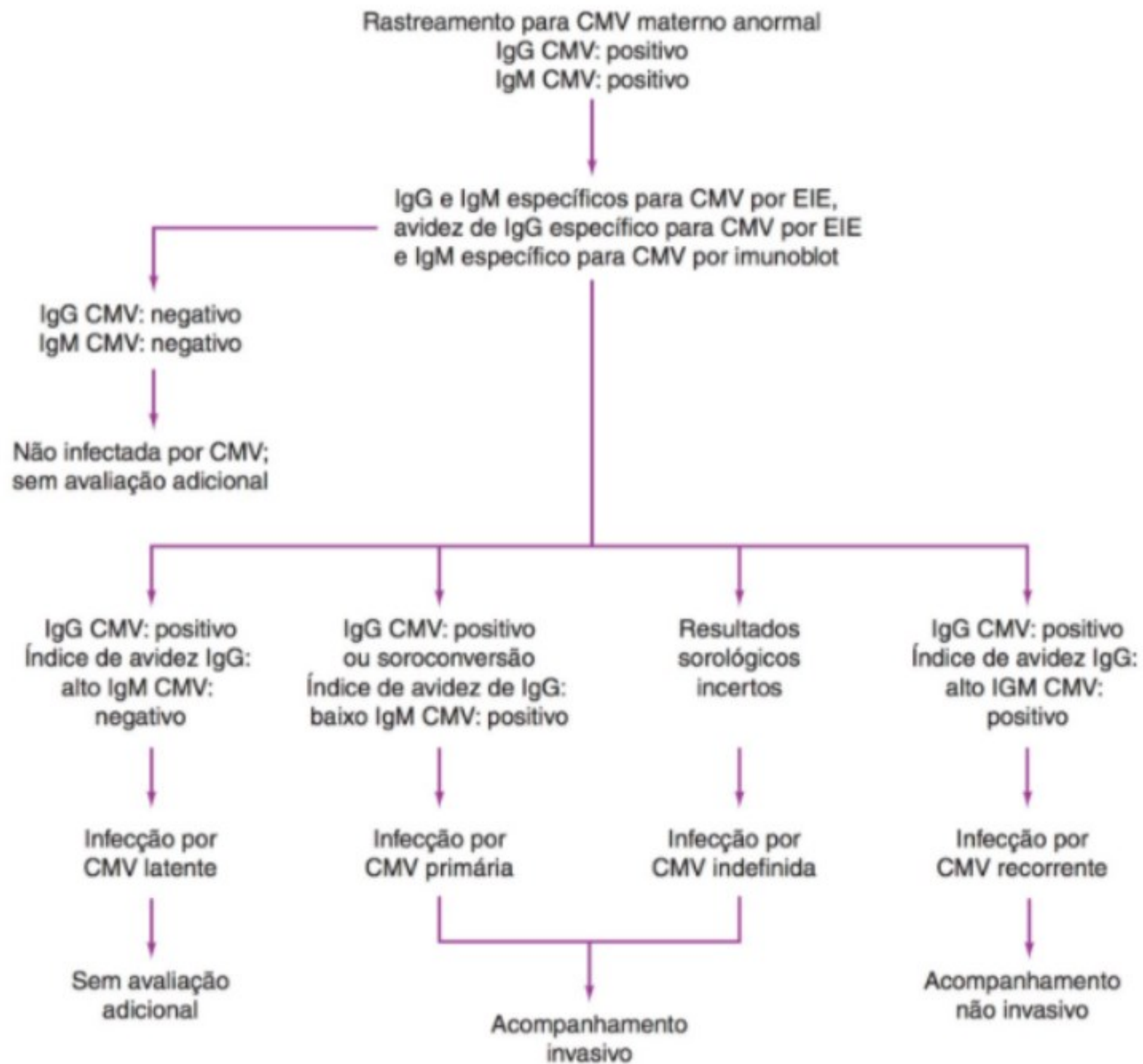
A infecção materna durante a gravidez é diagnosticada pelo teste sorológico. A infecção primária é confirmada no cenário da soroconversão da IgG específica para CMV em soros agudos e convalescentes pareados. As amostras do soro são coletadas com intervalos de 3 a 4 semanas e testadas em paralelo para IgG anti-CMV. A soroconversão de negativo para positivo ou um aumento significativo nos títulos de IgG anti-CMV são consistentes com a infecção. Os títulos de IgM não são confiáveis para diagnosticar CMV porque a sensibilidades dos ensaios de IgM CMV variam de 50 a 90%. Além disso, os títulos de IgM podem permanecer positivos por mais de um ano e reverterem de negativo para positivo em mulheres com reativação ou nova infecção com uma cepa diferente. Títulos de IgM positivos declinam em um período de 30 a 60 dias. Quando IgG e IgM específicas de CMV forem ambas positivas, o teste de avididade de IgG CMV pode ser feito para confirmar a infecção por CMV. Um teste de IgG de avididade CMV baixa é sugestivo de infecção por CMV que ocorreu nos seis meses precedentes. De maneira alternativa, um teste de avididade alta praticamente exclui a possibilidade de uma infecção por CMV primária que ocorreu nos quatro meses anteriores. O teste de avididade é realizado nos Estados Unidos pela Focus Diagnostics, um laboratório de referência da Califórnia. A Figura 15-5 representa uma estratégia de manejo para suspeita de infecção materna por CMV.

O diagnóstico de CMV também pode ser realizado por identificação de antígeno do PCR e cultura viral. As concentrações mais altas de vírus são encontradas na urina, líquido seminal, saliva e leite materno. Embora as culturas virais possam ser positivas em 72 a 96 horas, requer-se um mínimo de 21 dias antes que a cultura seja relatada como negativa.

O método preferido para o diagnóstico do CMV congênito é via identificação por PCR de CMV no líquido amniótico. As sensibilidades do PCR variam de 70 a 100%. Os dados sugerem que as sensibilidades são mais altas se o teste for executado após 21 semanas de gestação e após um atraso de seis semanas entre a infecção materna e o procedimento. Este período fornece tempo suficiente para o vírus infectar a placenta e o feto com reprodução subsequente do vírus no rim fetal seguida pela excreção no líquido amniótico. Portanto, se a amniocentese é realizada logo após a infecção e retorna negativa, o procedimento deve ser repetido mais adiante na gravidez. A identificação do vírus ou carga viral no líquido amniótico não se correlaciona à gravidade da lesão fetal.

C. Estudos de imagem

A ultrassonografia pré-natal pode ajudar no diagnóstico do CMV congênito. Os achados ultrassonográficos sobre esta grave condição incluem microcefalia, ventriculomegalia, calcificações intracranianas, hidropsia, restrição de crescimento e oligo-hidrânio. Outros marcadores de ultrassonografia sugestivos de infecção incluem placentomegalia, intestino ecogênico, peritonite



▲ **Figura 15-5** Algoritmo para avaliação de suspeita de infecção materna primária por citomegalovírus (CMV) na gravidez. EIE, ensaio imunoenzimático; IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M (Reproduzida, com permissão, de Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics*, 23rd ed. <http://www.accessmedicine.com>. Direitos autorais © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.

meconial, ascite e efusões pleurais. Uma ultrassonografia normal não exclui a possibilidade de infecção e sequelas.

Vírus de coriomeningite linfocítica
Toxoplasmose

► Diagnóstico diferencial

Vírus de Epstein-Barr
Hepatite aguda
HIV agudo
Herpes-vírus humano tipo 6
Vírus do herpes simples
Rubéola
Infecções enterovirais

► Complicações

O CMV congênito é mais provável no cenário da infecção primária adquirida mais cedo na gravidez. Aproximadamente 5 a 15% dos bebês que desenvolvem CMV congênito são sintomáticos no nascimento. As manifestações clínicas sérias incluem hepatosplenomegalia, calcificações intracranianas, icterícia, restrição de crescimento, microcefalia, coriorretinite, perda auditiva, trombocitopenia e hepatite (Quadro 15-8). Os bebês mais gravemente afetados têm uma taxa de mortalidade de cerca de 30%. As mortes geralmente são secundárias à disfunção hepática, sangramento, coagulação intravascular disseminada ou infecções

bacterianas secundárias. Oitenta por cento dos sobreviventes, têm morbidade grave. De 85 a 90% dos neonatos que são assintomáticos no nascimento, 10 a 15% irão desenvolver perda auditiva, coriorretinite ou defeitos dentários por volta dos 2 anos.

► Tratamento

A terapia de suporte e o alívio sintomático são recomendados para as gestantes infectadas. Fármacos antivirais, como o ganciclovir, devem ser usados em pacientes imunocomprometidas com CMV porque essas medicações diminuem a mortalidade e a morbidade associadas a infecções por CMV sérias. Os fármacos antivirais não se mostraram redutores do risco de CMV congênito. Até recentemente, não existia tratamento que trouxesse efeito promissor para o CMV congênito. Dados mais recentes sugeriram resultados melhorados com o uso de globulina hiperimune como tratamento e profilaxia para infecção por CMV congênito. Contudo, o estudo tinha limitações devido ao fato de não ser randomizado nem controlado e, portanto, seus achados devem ser interpretados com cautela.

► Prognóstico

A gestante imunocompetente com CMV tem um prognóstico favorável. Contudo, o CMV congênito representa uma ameaça aos bebês e às crianças e é, na verdade, a mais comum das infecções congênitas. Ele pode ser potencialmente devastador e é uma causa grave de dano auditivo, cognitivo e neurológico permanente.

Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G, Appelman Z. High cytomegalovirus IgG activity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 2009;37:15-18. PMID: 18673093.

Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17:253-276. PMID: 17579921.

Kylat RJ, Kelly EM, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr* 2006;165:773-778. PMID: 16835757.

Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:154-159. PMID: 17337560.

Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1350-1362. PMID: 16192480.

Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006;21:399-409. PMID: 16580941.

Sheffield JS, Boppana SB. Cytomegalovirus infection in pregnancy. In Wilkins-Haug L, Hirsch MS (eds). *UpToDate*. Waltham MA: UpToDate; 2010. <http://www.uptodate.com>. Accessed September 20, 2010.

Bodeus M, Kabamba-Mukadi B, Zech F, Hubinont C, Bernard P, Goubau P. Human cytomegalovirus in utero transmission: follow-up of 524 maternal seroconversions. *J Clin Virol* 2010;47:201-202. PMID: 20006542.

Cannon MJ. Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness. *J Clin Virol* 2009;46 9Suppl. 4:S6-S10. PMID: 19800841.

Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TAMBÉM. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20:202-213. PMID: 20564615.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Chapter 58: infectious diseases. In Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds). *Williams Obstetrics* 23rd ed. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=6048859>. Accessed October 30, 2010.

Duff P. Immunotherapy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1402-1404. PMID: 16192488.

Duff P, Sweet R, Edwards R. Maternal and fetal infections. In Creasy RK, Resnik R, Iams J, et al. (eds). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009:764-766.

Focus Diagnostics Reference Laboratory Web Site. http://www.focusdx.com/focs/1-reference_laboratory/index.asp. Accessed November, 18, 2010.

Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, et al. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:221.e1-221.e6. PMID: 17346528.

TOXOPLASMOSE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Causado por um parasita intracelular
- Transmitido após o consumo de carne mal cozida ou contato com oócitos de fezes de gatos infectadas.
- Manifestações clínicas variam dependendo da integridade do sistema imune.
- Diagnóstico
 - Teste sorológico nos adultos.
 - RCP de DNA ou líquido amniótico para diagnóstico pré-natal.
- Toxoplasmose congênita: coriorretinite, hidrocefalia, ventriculomegalia e calcificações periventriculares.
- Tratamento durante a gravidez
 - Terapia com espiramicina em mulheres com toxoplasmose aguda documentada.
 - Terapia com pirimetamina, sulfadiazina e leucovorina caso haja confirmação de diagnóstico fetal.

► Patogênese

O *toxoplasmose gondii* é um parasita intracelular com três formas de vida distintas: trofozoito, cisto e oocisto. Gatos domésticos e selvagens são o único hospedeiro conhecido para o oocisto.

O oocisto é formado pelo intestino e então derramado nas fezes dos gatos. O oocisto se torna infeccioso 1 a 5 dias mais tarde e pode permanecer infeccioso por mais de um ano. Outros animais, como vacas, ingerem o oocisto. O oocisto se torna então o trofozoito invasivo, que se alastra por todo o corpo, formando cistos no cérebro e no músculo.

Nos países desenvolvidos, a predominância da infecção tem decaído nos últimos 30 anos. Taxas mais altas de infecção estão presentes em países menos desenvolvidos e naqueles com clima tropical onde as carnes mal cozidas e a água não filtrada são mais prevalentes. Dos adultos, 10 a 50% têm evidência de infecção prévia. A infecção materna resulta do consumo de carnes cruas ou mal cozidas ou do contato com oocistos das fezes de um gato infectado. Após infecção materna primária, a infecção fetal ocorre após a transmissão de parasitas sobre a placenta. O trofozoito forma cistos teciduais no cérebro e no músculo e pode permanecer inativo durante anos.

Cerca de 50% dos adultos nos Estados Unidos desenvolveram imunidade contra o *Toxoplasma* e esta imunidade geralmente é para toda a vida, mediada por linfócitos T, com exceção do caso de pacientes imunocomprometidos. No cenário da infecção primária, a taxa global de infecção fetal é de um terço. Embora o risco de infecção fetal aumente com a idade gestacional na soroconversão, há maior probabilidade de infecção grave quando esta ocorrendo no primeiro trimestre. A taxa de transmissão vertical aumenta de 10 a 15% no primeiro trimestre para 25% no segundo trimestre e para mais de 60% no terceiro trimestre. A nova infecção que leva à toxoplasmose congênita é extremamente incomum.

Prevenção

A prevenção da toxoplasmose é extremamente importante na gravidez. As gestantes devem evitar contato com a areia com fezes dos gatos. Se esta for manuseada, devem-se usar luvas e as mãos devem ser minuciosamente lavadas. A consciência sobre a higiene das mãos é também importante após a preparação da carne. As frutas também devem ser lavadas, e a carne deve ser cozida por completo (a 152°C). As mulheres devem evitar beber água não filtrada e ingerir terra, observando a higiene estrita após contato com a terra.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas (Quadro 15-9)

Os indivíduos imunocompetentes com uma infecção aguda podem ser assintomáticos ou apresentar-se com sintomas inespecíficos vagos como fadiga, febre e mialgias. Estas pacientes também podem se apresentar com linfadenopatia. Pacientes imunocomprometidas, por outro lado, podem sofrer consequências devastadoras após a infecção. A disfunção neurológica não é incomum e inclui encefalite, meningoencefalite e abscessos intracerebrais. Outras manifestações incluem miocardite e pneumonite.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico materno de toxoplasmose é confirmado pelo teste sorológico. O anticorpo antitoxoplasma pode ser detectado usando anticorpos fluorescentes indiretos, testes de hemaglutinação e aglutinação indiretos e ELISA. Os anticorpos específicos de IgM sugerem infecção aguda. O diagnóstico de uma infecção durante a gravidez é mais preciso quando duas amostras sanguíneas, com intervalos entre as amostras de mais de duas semanas, documentam soroconversão de negativo a positivo de IgG ou IgM específico para *Toxoplasma*. Em determinadas partes da Europa, as mulheres se submetem a teste seriado com o objetivo de detectar a infecção inicial. Contudo, o benefício do teste rotineiro é controverso visto a falta de dados sugerindo que o tratamento melhora os desfechos clínicos. Nos Estados Unidos, o diagnóstico de uma infecção recente por *Toxoplasma* é desafiador no cenário de uma amostra simples. A IgM pode permanecer positiva por 10 a 13 meses e há uma variação substancial entre os indivíduos. Vinte e cinco por cento das mulheres terão IgM persistentemente positivo durando anos e, em certas pacientes, a avididade de IgG baixa também permanecerá positiva por anos. Os títulos de IgG crescentes também não são úteis, devido à variação entre os laboratórios. No cenário de resultados de IgM positiva e de IgG negativa, com os dois testes resultando positivo duas semanas depois, a probabilidade é de uma infecção recente.

Para confirmar a infecção por *Toxoplasma* primária, um teste de avididade para anticorpo IgG *Toxoplasma* é realizado. No cenário

Quadro 15-9 Manifestações clínicas da toxoplasmose

Adultos imunocompetentes	Adultos imunocomprometidos	Fetal (achados de ultrassonografia pré-natal)	Neonatal
Sem sintomas	Disfunção neurológica: encefalite, abscessos intracerebrais	Ventriculomegalia	Hepatosplenomegalia
Fadiga	Miocardite	Calcificações intracranianas	Erupção cutânea disseminada
Febre	Pneumonite	Ascite	Coriorretinite
Mialgia			Perda auditiva
Linfadenopatia			Disfunção neurológica: convulsões, retardo mental

de teste de IgG com avidéz alta, a infecção dentro dos 3 a 5 meses anteriores é excluída. A avidéz funcional de IgG é baixa no caso de infecção primária. Nos Estados Unidos, o diagnóstico sorológico de uma infecção aguda deve ser confirmado pelo Palo Alto Medical Foundation Research Institute, um laboratório de referência. O laboratório realiza um painel de testes conhecido como Perfil Sorológico do Toxoplasma, que inclui o teste de reação de Sabin Feldman, IgM ELISA duplo sanduíche, IgA e IgG ELISA e um teste de aglutinação diferencial.

O diagnóstico de toxoplasmose congênita é confirmado pela identificação do DNA do toxoplasma com PCR no líquido amniótico. A sensibilidade e a especificidade da PCR em tempo real são de 92 e 100%, respectivamente. Contudo, testes falso-positivos e falso-negativos ocorrem. Embora a presença de IgM específico do *Toxoplasma* no sangue fetal seja extremamente sensível ao diagnóstico, devido ao risco de perda fetal, a cordocentese é agora amplamente usada.

C. Estudos de imagem

A ultrassonografia é útil para fornecer a informação diagnóstica. As anormalidades mais comumente observadas incluem calcificações intracranianas e ventriculomegalia. Estes achados geralmente são observados após 21 semanas de gestação.

► Diagnóstico diferencial

CMV

Tuberculose disseminada

HIV agudo

Vírus de Epstein-Barr (mononucleose)

Abscesso cerebral

Leucemia

Linfoma

Pneumonia por pneumocistose

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Sarcoidose

Sífilis

Cryptococcus neoformans

Aspergillus

► Complicações

Embora a infecção por *Toxoplasma* geralmente seja benigna na gestante imunocompetente, a infecção na gravidez pode ter sérias consequências para o neonato. Aproximadamente três por 1.000 bebês demonstram evidência de toxoplasmose congênita com infecção clinicamente significativa presente em uma por 1.000 gestações. Aproximadamente 20% dos neonatos nascidos de mães com toxoplasmose aguda têm manifestações na infância. Esses bebês podem apresentar-se com hepatosplenomegalia, erupção cutânea disseminada, ascite e coriorretinite. As manifestações no sistema nervoso central (SNC) incluem

calcificações periventriculares, ventriculomegalia, convulsões e retardo mental. A clássica tríade de toxoplasmose congênita inclui coriorretinite, hidrocefalia e calcificações periventriculares.

Os bebês assintomáticos não tratados no nascimento correm alto risco de desenvolver subsequentemente anormalidades. A complicação retardada mais comum é a coriorretinite, que pode resultar em perda da visão. Sequelas adicionais que posteriormente podem se manifestar incluem retardo mental, surdez e convulsões. Dados recentes não sugerem uma associação entre toxoplasmose congênita e bebês com peso reduzido no nascimento ou pequenos para a idade gestacional.

► Tratamento

A infecção por toxoplasmose no adulto imunocompetente é geralmente assintomática ou autolimitada e não requer tratamento. Os pacientes imunocomprometidos, por outro lado, devem ser tratados com sulfadiazina oral e pirimetamina.

Embora não haja uma forte evidência que demonstre a eficácia do tratamento pré-natal, certos dados sugerem que a terapia pré-natal possa reduzir, mas não eliminar, o risco de infecção congênita. Portanto, a terapia geralmente é oferecida a gestantes diagnosticadas com infecção aguda. O tratamento geralmente consiste em espiramicina, um antibiótico macrolídeo que tem o potencial de concentrar-se na placenta e, portanto, prevenir a transmissão fetal. Como ele não atravessa a placenta, ele não é usado para tratar da infecção fetal. A espiramicina geralmente é usada na Europa com resultados favoráveis e está disponível nos Estados Unidos por meio do CDC.

A pirimetamina e a sulfadiazina são antagonistas de ácido fólico que podem ser usadas para tratar da infecção fetal documentada. A pirimetamina é teratogênica em animais, e as duas medicações podem causar supressão da medula óssea. Devido aos efeitos adversos dessas medicações, estes fármacos devem apenas ser usados se houver confirmação de infecção fetal. No momento, não existem ensaios clínicos que demonstrem com clareza que o esquema seja mais efetivo do que a espiramicina. A leucovorina cálcica (ácido folínico) é adicionada ao esquema para prevenir a supressão da medula óssea. A eficácia e a segurança de outros fármacos como a azitromicina e a claritromicina no tratamento da toxoplasmose estão atualmente sob investigação.

O tratamento inicial agressivo dos neonatos com infecção congênita é recomendado e inclui terapia com pirimetamina, sulfadiazina e leucovorina por um ano. A terapia inicial diminui o risco de complicações tardias da toxoplasmose.

► Prognóstico

A infecção em uma mulher imunocompetente tem um prognóstico favorável. O prognóstico da toxoplasmose congênita é variável e depende das sequelas clínicas, que variam de uma condição assintomática à morbidade neurológica grave.

Berrebi A, Assouline C, Bessieres MH, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:552.e1-e6. PMID: 2063368.

Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med* 2010;7(10):e1000351. PMID: 20967235.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Chapter 58: infectious diseases. In Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds). *Williams Obstetrics*. 23rd ed. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aiID=6048859>. Accessed October, 30, 2010.

Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006171. PMID: 19160267.

Duff P, Sweet R, Edwards R. Maternal and fetal infections. In Creasy RK, Resnik R, Iams J, et al. (eds). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009:782-783.

Feldman DM, Timms D, Borgida AF. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin Lab Med* 2010;30:709-720. PMID: 20638583.

Galanakis E, Manoura A, Antoniou M, et al. Outcome of toxoplasmosis acquired during pregnancy following treatment in both pregnancy and early infancy. *Fetal Diagn Ther* 2007;22:444-448. PMID: 17652934.

Gilbert R, Williams K. Toxoplasmosis and pregnancy. In Lockwood CJ, Weller PF (eds). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010. <http://www.uptodate.com>. Accessed September 20, 2010.

Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chene G, Wallon M. European Toxoprevention Study Group (EUROTOXO). Effectiveness of health education on Toxoplasma related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:137-145. PMID: 17977641.

Gras L, Wallon M, Pollack A, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* 2005;94:1721-1731. PMID: 16420131.

Kodjikian L, Wallon M, Fleury J, et al. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:14-21. PMID: 15906073.

Kravetz J. Congenital toxoplasmosis. *Clin Evid (Online)* 2008; 2008:0906. PMID: 21418689.

Kur J, Holec-Gasior L, Hisczynska-Sawicka E. Current status of toxoplasmosis vaccine development. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:791-808. PMID: 19485758.

Lefevrepettazzoni M, Le Cam S, Wallon M, Peyron F. Delayed maturation of immunoglobulin G avidity: implication for the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:687-693. PMID: 17024503.

Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47:554-566. PMID: 18624630.

Palo Alto Medical Foundation. Toxoplasma Serology Laboratory Website. <http://www.pamf.org/serology/clinicalguide.html>. Accessed November 20, 2010.

Pappas R, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2009;39:1385-1394. PMID: 19433092.

SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) Study Group. Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115-122. PMID: 17223474.

Thalib L, Gras L, Romand S, et al. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *BJOG* 2005;112:567-574. PMID: 15842278.

Villena I, Ancelle T, Delmas C, et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveill* 2010;15:19600. PMID: 20587361.

LISTERIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Causada por um bacilo móvel gram-positivo.
- Medidas preventivas: cozinhar completamente carnes cruas, lavar vegetais crus, evitar alimentos não pasteurizados.
- Manifestações clínicas nas gestantes saudáveis: assintomática, vaga, sintomas como a gripe, incluindo febre, tremores, mal-estar e mialgias.
- Complicações na gravidez: morte fetal, parto prematuro, infecção neonatal.
- Diagnóstico: culturas de sangue, líquido amniótico, placenta.
- Tratamento: penicilina/ampicilina com ou sem gentamicina para efeito sinérgico.

► Patogênese

A *Listeria monocytogenes* é um bacilo móvel gram-positivo de origem alimentar capaz de causar infecções fatais nos seres humanos. Ela é um parasita intracelular facultativo que primariamente habita terra e matéria vegetativa em decomposição. Os animais que portam o organismo contaminam alimentos de origem animal como carne ou laticínios. Embora existam múltiplas espécies de *Listeria*, *L. monocytogenes* é a única espécie considerada patogênica nos seres humanos. A virulência do organismo é atribuída à listeriolisina O, uma toxina formada no poro, que permite ao patógeno a supressão da ativação da célula T induzida por antígeno. A maioria das infecções por *Listeria* nos adultos é devida à ingestão oral seguida pela penetração na mucosa intestinal e subsequente infecção sistêmica.

Anualmente, existem cerca de 1.600 casos de listeriose nos Estados Unidos, com uma taxa de mortalidade de 16%. Cerca de um em seis casos de listeriose ocorre durante a gravidez. Dados recentes mostram que a incidência global de listeriose está diminuindo, com uma redução de 26% observada pelo CDC de 1998 a 2009. A listeriose humana pode ocorrer como doença esporádica ou epidêmica. A forma esporádica ocorre mais comumente do que a forma epidêmica (responsável por mais de 95% dos casos). A forma epidêmica deve-se à contaminação disseminada de produtos alimentares. Alimentos de alto risco incluem queijos moles não pasteurizados, carnes processadas/embutidas, cachorros-quentes, frutos do mar defumados e patês.

Vários surtos de listeriose nos Estados Unidos estiveram associados com queijos moles de estilo mexicano produzidos a partir de leite não pasteurizado.

Embora a *L. monocytogenes* possa ser isolada das fezes de 1 a 5% dos adultos saudáveis, as infecções sistêmicas geralmente ocorrem em indivíduos com condições de predisposição como gravidez, idade avançada e estados imunocomprometidos. A diminuição da imunidade celular na gravidez é tida como a causa do aumento na suscetibilidade de gestantes à listeriose. A subsequente infecção fetal e/ou neonatal ocorre com maior probabilidade a partir da disseminação hematogênica do organismo por meio da placenta, embora a infecção ascendente da colonização cervical com *L. monocytogenes* também possa estar presente.

► Prevenção

A prevenção de infecções por *Listeria* deve ser feita tanto no indivíduo quanto na população. As agências governamentais como o Departamento de Agricultura dos EUA (USDA) têm instituído mudanças na política para reduzir a contaminação por *L. monocytogenes*. Os produtores em grande escala de carne pronta para o consumo foram solicitados a desenvolver programas de controle para *L. monocytogenes* e a instituir várias medidas como pasteurização após a colocação da embalagem.

Os indivíduos podem prevenir a infecção com *Listeria* ao seguir certas recomendações. As recomendações incluem cozinhar por completo carnes cruas; lavar meticulosamente vegetais crus; evitar leite não pasteurizado ou produtos feitos a partir de leite não pasteurizado; manter carnes e frangos não cozidos separados dos vegetais e de alimentos cozidos e alimentos processados; lavar as mãos, facas, balcões e tábuas de corte após manusear e preparar alimentos crus; e consumir alimentos perecíveis e prontos para o consumo tão logo seja possível. As gestantes devem também evitar queijos moles como grego (feta), *brie* e queijo fresco e carnes embutidas.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em pacientes imunocomprometidas, idosas e grávidas, a *Listeria* pode causar doença invasiva, como meningite e sepse. Em adultos saudáveis, se ingerido em grande quantidade, o organismo pode causar gastroenterite febril. O período de incubação para a *Listeria* geralmente é de 6 a 90 dias, mas pode ser de apenas 24 horas durante epidemias disseminadas de gastroenterite.

A listeriose na gravidez é mais comum no terceiro trimestre. Embora a maioria das gestantes infectadas seja assintomática, cerca de dois terços manifestam sintomas iguais à gripe não específicos caracterizados por febre, tremores, mialgias, mal-estar e queixas respiratórias superiores. A infecção geralmente é branda e autolimitada, mas as gestantes podem se apresentar com sinais e sintomas de sepse. A infecção do SNC listerial na gravidez, em geral, é rara. A listeriose materna pode causar sérias consequências como morte fetal, parto prematuro e infecção neonatal.

B. Achados laboratoriais

Não existem manifestações clínicas específicas que ajudem a distinguir a listeriose de outras infecções que se manifestem com febre e sintomas iguais à gripe inespecíficos. Portanto, as culturas sanguíneas são necessárias para estabelecer o diagnóstico. A análise de rotina do líquido cefalorraquidiano é limitada porque as gestantes não se apresentam, em geral, com infecções no SNC. Embora as culturas de fezes rotineiras não sejam úteis no diagnóstico de listeriose sistêmica, as culturas de fezes utilizando meios seletivos podem ser valiosas em pacientes com gastroenterite por *Listeria*. A amniocentese pode ser realizada para ajudar no diagnóstico da infecção listerial fetal. Além disso, as culturas obtidas a partir do útero ou placenta também podem estabelecer o diagnóstico.

C. Estudos de imagem

A imagem por ressonância magnética (RM) é superior ao exame por tomografia computadorizada para detecção de lesões por *Listeria* no SNC. Recomenda-se que as pacientes com meningite por *Listeria* ou listeriose sistêmica com sinais e sintomas no SNC se submetam à RM.

► Diagnóstico diferencial

Materna

Gripe

Infecção do trato urinário

Pielonefrite

Meningite

Fetal

Estreptococo do grupo B

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

► Complicações

A listeriose materna está associada à perda fetal, à parto prematuro, à infecção neonatal e à morte neonatal. Em uma revisão de 222 casos de infecção materna, a gravidez foi complicada por abortamento ou natimortalidade em 20% dos casos, com a sepse neonatal resultando em 68% dos neonatos sobreviventes. A listeriose neonatal foi dividida em duas entidades clínicas e sorológicas: doença de início precoce e de início tardio. A doença de início precoce ocorre em bebês infectados no útero com os sinais da infecção se apresentando logo após o nascimento; ela se apresenta como sepse difusa com envolvimento de vários órgãos, incluindo fígado, pulmões e SNC. A doença de início precoce está associada com uma alta taxa de morte fetal e mortalidade neonatal. A *granulomatosis infantiseptica* se refere a uma grave infecção *in utero* na qual os abscessos disseminados e/ou granulomas estão presentes em múltiplos órgãos internos. A doença neonatal de início tardio ocorre em bebês a termo que se apresentam como sinais e sintomas de infecção de dias a semanas após o parto. Estes neonatos geralmente se apresentam com

meningite e sequelas neurológicas de longo prazo, como retardo mental. A transmissão intraparto ou infecção nosocomial após o parto geralmente é responsável pela doença de início tardio. Os dois tipos de listeriose neonatal estão associados a uma taxa de mortalidade neonatal alta.

Tratamento

Ampicilina parenteral ou penicilina G é o esquema de antibiótico recomendado para tratamento de listeriose. A resistência microbiana listerial a penicilinas ou a derivados de penicilina não tem sido registrada sob condições naturais. A dose e duração da terapia dependem da idade e do tipo de infecção. As mulheres grávidas em geral são tratadas com ampicilina, 2 g, de modo intravenoso a cada 4 a 6 horas; esta dose fornece penetração transplacentária adequada. A duração ideal da terapia na gravidez não foi estabelecida e varia entre duas e quatro semanas. Quando as infecções listeriais complicadas estão presentes — envolvendo SNC, endocardite ou infecções nos neonatos e adultos imunocomprometidos — a gentamicina pode ser adicionada à ampicilina para um efeito sinérgico. A sulfametoxazol-trimetoprima é efetiva em pacientes alérgicos à penicilina.

Prognóstico

Embora o prognóstico materno após a infecção listerial geralmente seja favorável, a infecção fetal e neonatal pode ser grave, com as taxas de fatalidade em casos perinatais variando de 22 a 45%. A listeriose carrega um prognóstico não satisfatório para fetos afetados em gestações anteriores. O diagnóstico imediato e a terapia por antibióticos adequada podem reduzir significativamente as complicações fetais e neonatais associadas com a listeriose materna.

Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:16-23. PMID: 20002687.

Bennion JR, Sorvillo F, Wise ME, Krishna S, Mascola L. Decreasing listeriosis mortality in the United States, 1990-2005. *Clin Infect Dis* 2008;47:867-874. PMID: 18752441.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary Food/Net data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food-10 states, 2009. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2010;59:418-422. PMID: 20395935.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Chapter 58: infectious diseases. In Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds). *Williams Obstetrics*. 23rd ed. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=6049068>. Accessed June 1, 2010.

Duff P, Sweet R, Edwards R. Maternal and fetal infections. In Creasy RK, Resnik R, Iams J et al (eds). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009: 773.

Gelfand M. Epidemiology and pathogenesis of *Listeria monocytogenes* infection. In Sexton DJ, Edwards MS (eds). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2011. <http://www.utdol.com>. Accessed June 1, 2011.

Gekara NO, Zietara N, Geffers R, Weiss S. *Listeria monocytogenes* induces T cell receptor unresponsiveness through pore-forming toxin listeriolysin O. *J Infect Dis* 2010;608:1698-1707. PMID: 20961225.

Gelfand M. Clinical manifestations and diagnosis of *Listeria monocytogenes* infection. In Sexton DJ, Kaplan MD (eds). *UpToDate*. Waltham MA: UpToDate; 2011. <http://www.utdol.com>. Accessed June 1, 2011.

Gottlieb SL, Newbern EC, Griffin PM, et al. Multistate outbreak of listeriosis linked to turkey deli meat and subsequent changes in US regulatory policy. *Clin Infect Dis* 2006;42:29-36. PMID: 16323088.

Jackson KA, Iwamoto M, Swerdlow D. Pregnancy-associated listeriosis. *Epidemiol Infect* 2010;138:1503-1509. PMID: 20158931.

Janakiraman V. Listeriosis in pregnancy: diagnosis, treatment, and prevention. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:179-185. PMID: 19173022.

Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S, et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. *J Perinat Med* 2011;39:227-236. PMID: 21517700.

MacDonald PD, Whitwam RE, Boggis JD, et al. Outbreak of listeriosis among Mexican immigrants as a result of consumption of illicitly produced Mexican-style cheese. *Clin Infect Dis* 2005;40:677-682. PMID: 15714422.

Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, Calderwood SB, Wing EJ. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:260-269. PMID: 12169881.

16

Crescimento fetal desproporcional

Jeannine Rahimian, MD, MBA

O peso no nascimento antes era considerado evidência de prematuridade (peso ao nascer inferior a 2.500 g) ou pós-maturidade (macrossomia; peso ao nascer superior a 4.500 g). Esses critérios mais tarde foram revisados e percebeu-se que o peso ao nascer pode ser reflexo de outros processos patológicos além da prematuridade. Anormalidades no crescimento fetal em cada extremo do espectro — fetos grandes para a idade gestacional ou fetos com suspeita de restrição de crescimento intrauterino — estão associadas a um risco aumentado de resultado perinatal adverso. Os padrões normativos que se aplicam a tais parâmetros de ultrassonografia como peso fetal estimado, circunferência abdominal e circunferência da cabeça (CC) foram desenvolvidos.

O crescimento ou tamanho fetal anormal é mais comumente definido com base no peso fetal estimado. Os fetos com um peso fetal estimado de 10º percentil ou menos são classificados como tendo restrição de crescimento intrauterino (RCIU), e aqueles com um peso de 90º percentil ou mais são classificados como grandes para a idade gestacional (GIG). Fetos RCIU e GIG possuem risco aumentado de morbidade e mortalidade perinatais (Quadros 16-1 e 16-2). A patogênese, o diagnóstico diferencial e o tratamento são diferentes para os dois extremos de crescimento.

RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

► **Peso fetal estimado menor do que o 10º percentil para a idade gestacional na ultrassonografia.**

Muitos termos têm sido usados para descrever fetos com crescimento desproporcionalmente pequeno. A **restrição de crescimento intrauterino** (RCIU) é utilizada para designar um *feto* que não satisfaz seu potencial de crescimento e é definido como peso fetal estimado (PFE) no 10º percentil ou abaixo para a idade gestacional. **Pequeno para a idade gestacional** (PIG)

é um termo que se aplica ao *bebê* que tem menos do que o 10º percentil no nascimento.

► Patogênese

Aproximadamente 70% dos fetos com PFE abaixo do 10º percentil são apenas constitucionalmente pequenos; assim, o termo RCIU é impreciso para muitos fetos. Distinguir entre crescimento normal e patológico pode ser difícil, mas um feto com anatomia normal, volume de líquido amniótico normal e padrão de crescimento normal, em geral, com o passar do tempo será constitucionalmente pequeno em vez de RCIU. Alguns fatores não patológicos que afetam o peso fetal no nascimento são altura materna, altura paterna, paridade, etnia e sexo fetal.

Uma classificação de gravidez com RCIU delineada pela causa é fornecida no Quadro 16-3. Qualquer conclusão de crescimento subfavorável requer, por definição, observações em série. Não pode ser enfatizado muito fortemente que uma gravidez não pode ser descrita como RCIU a menos que a idade gestacional seja conhecida com certeza.

Comparado com um feto apropriado para a idade gestacional (AIG), o feto com RCIU tem composição corporal alterada (incluindo diminuição de gordura corporal, de proteína total, de DNA e RNA corporal total, de glicogênio e de ácidos graxos livres), distribuição alterada de peso entre os órgãos e proporções corporais alteradas. Aproximadamente 20% dos bebês RCIU são simetricamente pequenos, com uma diminuição relativamente proporcional nos pesos de muitos órgãos. Oitenta por cento são assimetricamente pequenos, com relativa sobra de peso cerebral, em especial quando comparados com o do fígado ou do timo.

Inúmeros autores diferenciaram entre gravidez RCIU simétrica e assimétrica em termos de causa e prognóstico. *RCIU simétrica* refere-se aos bebês nos quais todos os órgãos são proporcionalmente diminuídos. Os bebês com RCIU simétrica têm maior probabilidade de ter um defeito endógeno que resulta em dano de hiperplasia celular fetal precoce. Os bebês com RCIU simétrica possuem cérebros proporcionalmente pequenos, geralmente por causa da diminuição no número de células cerebrais. Embora isso possa ser o resultado de privação

Quadro 16-1 Algumas complicações associadas à gravidez com restrição de crescimento intrauterino

Complicações maternas
Complicações devido à doença subjacente, pré-eclâmpsia, trabalho de parto prematuro, cesariana
Complicações fetais
Natimortalidade, hipoxia e acidose, malformações
Complicações neonatais
Hipoglicemia, hipocalcemia, hipoxia e acidose, hipotermia, síndrome da aspiração de mecônio, policitemia, malformações congênitas, síndrome da morte súbita do bebê
Complicações a longo prazo
QI mais baixo, problemas de aprendizado e de comportamento, deficiências neurológicas maiores (distúrbios convulsivos, paralisia cerebral, retardo mental), hipertensão

nutricional grave, precoce, a causa é muitas vezes um distúrbio genético, infecção ou outro problema. Geralmente o timo é pequeno, com uma diminuição média de 25%. Essa diminuição pode explicar em parte a imunidade celular diminuída vista em bebês RCIU.

RCIU assimétrica refere-se aos bebês nos quais os órgãos são desproporcionalmente diminuídos (a circunferência abdominal é afetada a um grau maior do que a CC). RCIU assimétrica mais provavelmente é causada por privação intrauterina que resulta em redistribuição de fluxo para o cérebro e o coração à custa de órgãos menos importantes, tais como o fígado e os rins. Em bebês RCIU assimétrica, o peso do cérebro é apenas levemente diminuído comparado com o dos controles AIG, primariamente como um resultado de tamanho diminuído de célula cerebral e não por causa do número diminuído de células cerebrais. As anormalidades cerebrais incluem mielinização diminuída, utilização diminuída de substratos metabólicos que não a glicose e a síntese de proteína alterada. Em animais experimentais, essas mudanças têm maior probabilidade de

Quadro 16-2 Algumas complicações de fetos grandes para a idade gestacional

Complicações maternas
Cesariana, hemorragia pós-parto, distocia de ombro, trauma perineal, parto vaginal cirúrgico
Complicações fetais
Natimortalidade, anomalias, distocia de ombro
Complicações neonatais
Escore de Apgar baixo, hipoglicemia, lesão no nascimento, hipocalcemia, policitemia, icterícia, dificuldades de alimentação
Complicações a longo prazo
Obesidade, diabetes tipo 2, problemas neurológicos ou comportamentais

Quadro 16-3 Classificação patogênica de restrição de crescimento intrauterino na gravidez

A. Causas fetoplacentárias
Distúrbios genéticos
Autossômicos: trissomia do 13, 18, 21; cromossomas em anel; deleções cromossômicas; trissomias parciais, deleções parciais
Cromossomas sexuais: síndrome de Turner; cromossomas múltiplos (XXX, XYY)
Defeitos do tubo neural
Displasias esqueléticas: acondroplasia, condrodistrofias, osteogênese imperfeita
Defeitos da parede abdominal
Outras síndromes raras
Infecção congênita
Viral: citomegalovírus, rubéola, herpes, varicela-zóster
Protozoário: toxoplasmose, malária
Bacteriana: listeriose
Distúrbios placentários: placenta prévia, infarto placentário, vilite coriônica, separação parcial crônica, malformações placentárias (placenta circunvalada, placenta em raquete, hemangioma placentário, síndrome da transfusão feto-fetal)
Gestação múltipla
B. Fatores maternos
Doença materna coexistente: hipertensão, anemia (hemoglobinopatia, hemoglobina normal diminuída [especialmente < 12 g/dL]), doença renal (hipertensão, perda de proteína), má nutrição (doença do intestino inflamatório [colite ulcerativa, enterite regional], pancreatite, parasitas intestinais), doença cardiopulmonar cianótica
Abuso de substância/drogas: álcool, cigarro, cocaína, heroína, varfarina, antagonistas do ácido fólico (metotrexato, aminopterina), anticonvulsivos
Estatura materna pequena

produzir efeitos adversos no tronco cerebral e no cerebelo. Essa sobra diferencial é particularmente proeminente quando ocorre privação na última metade da gravidez. Privação precoce na gravidez está associada com menos reserva cerebral e crescimento cerebral difusamente lento.

Embora essa classificação seja útil em estabelecer um diagnóstico diferencial e uma estrutura para discussão, ela não é suficientemente precisa para servir como uma base para decisões sobre intervenção ou viabilidade.

Várias etiologias mostraram ter uma associação com RCIU, simétrica ou assimétrica.

A. Causas fetoplacentárias

1. Anormalidades congênitas — Os distúrbios genéticos são responsáveis por aproximadamente um terço dos bebês RCIU. A frequência de RCIU em bebês cromossomicamente anormais varia de 20 a 60%, e o risco de um bebê RCIU ter uma anomalia congênita maior é de 10%. Um bebê com uma trissomia autossômica tem mais probabilidade de ter RCIU. A trissomia mais

comum é a **trissomia do 21 (síndrome de Down)**, com uma incidência de 1,6 por 1.000 nascidos vivos. A termo, esses bebês pesam em média 350 g menos do que os bebês normais e têm quatro vezes mais probabilidade de ter RCIU. Essa diminuição é mais aparente nas últimas seis semanas de gravidez. Uma diminuição similar no peso ao nascer ocorre em translocação da síndrome de Down, ao passo que o mosaico da síndrome de Down está associado a uma diminuição intermediária no peso ao nascer.

A segunda trissomia autossômica mais comum é a **trissomia do 18 (síndrome de Edward)**, que ocorre em um em 6.000-8.000 nascidos vivos. Oitenta e quatro por cento desses bebês são RCIU. A avaliação por ultrassonografia pode revelar anomalias associadas. A condição está associada a uma probabilidade aumentada de apresentação pélvica, poli-hidrânio, defeitos do tubo neural fetal e anomalias viscerais. O peso médio dos bebês com trissomia do 18 é quase 1.000 g menor do que o dos controles. Em contraste ao peso placentário em bebês com trissomias do 13 e do 21, o peso placentário em bebês com trissomia do 18 também é significativamente reduzido.

A **trissomia do 13** ocorre em 1 em 5.000 a 10.000 nascidos vivos. Mais de 80% dos bebês afetados possuem RCIU. O peso médio ao nascer é 700 a 800 g menor do que o dos controles.

Outras anormalidades cromossômicas autossômicas mais raras, como cromossomas em anel, deleções e trissomias parciais, são associadas a uma probabilidade aumentada de RCIU. Anormalidades cromossômicas sexuais podem estar associadas com peso mais baixo ao nascer. Cromossomas X extras (superior a 2) são associados com uma diminuição de 200 a 300 g no peso ao nascer para cada X extra. A **síndrome de Turner** é associada com um peso médio de aproximadamente 400 g abaixo da média. Os fetos com mosaico da síndrome de Turner são intermediariamente afetados.

Dano de crescimento como um resultado de anormalidades cromossômicas fetais geralmente ocorre mais cedo que o dano causado por anormalidades placentárias. Contudo, há considerável sobreposição clínica, portanto a idade gestacional no momento do diagnóstico nem sempre é de valor clínico.

Os fetos com defeitos do tubo neural muitas vezes são RCIU, pesando aproximadamente 250 g menos do que os controles. Os fetos anencefálicos são RCIU, mesmo considerando-se a ausência de cérebro e de crânio, com pesos médios no terceiro trimestre de aproximadamente 1.000 g menos do que os controles combinados. Certas síndromes dismórficas são associadas com uma incidência aumentada de fetos com RCIU. **Acondroplasia** pode estar associada com baixo peso ao nascer se um dos pais é afetado, mas geralmente está associado com peso normal ao nascer se a causa for uma mutação espontânea. **Osteogênese imperfeita** consiste em um espectro de doenças, sendo que todas resultam em fetos RCIU.

Os bebês nascidos com defeitos da parede abdominal são caracteristicamente RCIU, em particular aqueles com **gastrosquise**.

Outras síndromes recessivas autossômicas associadas a RCIU incluem **síndrome de Smith-Lemli-Opitz**, **síndrome de Meckel**, **síndrome de Robert**, **síndrome de Donohue** e **síndrome de Seckel**. Essas condições são raras e têm maior probabilidade de serem diagnosticadas anteparto em famílias com uma criança previamente afetada. Bebês com anomalias renais, como

agenesia renal (**síndrome de Potter**) ou obstrução completa do fluxo do trato urinário, muitas vezes têm RCIU.

Outras anomalias congênicas associadas com uma incidência aumentada de resultado de RCIU são atresia duodenal e agenesia pancreática.

2. Infecções congênicas — (Ver também Capítulo 15, Infecções Fetais Congênicas.) A infecção intrauterina crônica é responsável por 5 a 10% das gestações com RCIU (Quadro 16-3). O patógeno mais comumente identificado é o citomegalovírus (CMV). Embora o CMV possa ser isolado de 0,5 a 2% de todos os recém-nascidos nos Estados Unidos, infecção clinicamente evidente no momento do nascimento afeta apenas 0,2 a 2 em 1.000 nascidos vivos. A infecção fetoplacentária ativa é caracterizada por citólise, seguida por inflamação secundária, fibrose e calcificação. Apenas bebês com infecção clinicamente aparente no nascimento têm probabilidade de ter RCIU. Os sinais de infecção congênita são não específicos mas incluem envolvimento do sistema nervoso central (p.ex., microcefalia), coriorretinite, calcificação intracraniana (periventricular), pneumonite, hepatosplenomegalia e trombocitopenia.

A infecção por rubéola congênita aumenta o risco de RCIU. A infecção no primeiro trimestre resulta nos fetos mais gravemente afetados, principalmente como resultado de dano endotelial microvascular. Tais bebês têm probabilidade de ter defeitos do sistema nervoso central e cardiovasculares estruturais tais como microcefalia, surdez, glaucoma e catarata.

Outros vírus implicados em causar RCIU são o herpes-vírus, o vírus da varicela-zóster, o vírus da influenza e o poliovírus, mas o número de tais casos é pequeno. Conforme esperado em virtude de sua natureza crônica, indolor, as infecções por protozoários estão associadas com RCIU. O protozoário mais comum, *Toxoplasma gondii*, em geral é adquirido por ingestão de carne crua. Apenas mulheres com uma infecção primária têm risco de ter um bebê afetado. A incidência média é de um em 1.000 nascidos vivos nos Estados Unidos, mas a incidência varia muito entre localizações e populações sociais. Cerca de 20% dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita terão RCIU. Malária é uma outra infecção por protozoário associada com RCIU.

Embora as infecções bacterianas ocorram comumente na gravidez e muitas vezes estejam envolvidas no parto prematuro, elas não são comumente associadas com RCIU. A infecção crônica por *Listeria monocytogenes* é uma exceção. Os bebês em geral são criticamente doentes no momento do parto e muitas vezes têm encefalite, pneumonite, miocardite, hepatosplenomegalia, icterícia e petéquias.

3. Fatores placentários — A placenta desempenha um papel importante no crescimento fetal normal. O peso placentário é menor com fetos com RCIU do que com fetos AIG, sugerindo que o crescimento fetal apropriado pode depender do tamanho ou do peso da placenta. Várias anormalidades placentárias estão associadas a uma probabilidade aumentada de um feto com RCIU. A **placenta prévia** está associada a uma incidência aumentada de RCIU, provavelmente por causa do local desfavorável de implantação placentária. A placenta prévia completa está associada a uma incidência mais alta de RCIU do que a placenta

prévia parcial. A área de troca funcional diminuída como um resultado de **infarto placentário** também está associada a uma incidência aumentada de fetos com RCIU. A **separação placentária prematura** ou vários graus de descolamento da placenta podem ocorrer em qualquer momento durante a gravidez, com efeitos variáveis. Quando não associada com morte fetal ou trabalho de parto prematuro, a separação placentária prematura pode aumentar o risco de RCIU. Malformações da placenta ou do cordão umbilical, tais como **artéria umbilical única**, **inserção velamentosa do cordão**, **placenta circunvalada**, **hemangioma placentário**, **placenta em raquete** e **síndrome da transfusão feto-fetal**, também estão associadas com um risco aumentado de RCIU. A **vilite crônica**, inflamação crônica dos vilos placentários, é vista com frequência aumentada quando as placentas de gestações com RCIU são examinadas histologicamente. Por fim, as **anomalias uterinas** podem estar associadas com crescimento fetal prejudicado, principalmente devido ao fluxo sanguíneo uterino subfavorável.

4. Gestação múltipla — A gestação múltipla há muito tempo tem sido associada ao parto prematuro. Contudo, ela também é associada com uma incidência aumentada de 20 a 30% de fetos com RCIU, muitas vezes como um resultado de insuficiência placentária, síndrome de transfusão feto-fetal, pré-eclâmpsia ou anomalias. O crescimento fetal tem uma relação direta com o número de fetos presentes e com o tipo de placentação (monocoriônica *versus* dicoriônica). Estimativas de pesos fetais por ultrassonografias em série devem ser consideradas em uma gestação múltipla.

B. Fatores maternos

Várias doenças maternas estão associadas com crescimento fetal subfavorável. Qualquer mulher que tenha dado à luz um feto com RCIU tem risco aumentado de recorrência, com um risco 2 a 4 vezes maior para parto com RCIU após 1 a 2 partos com RCIU, respectivamente.

1. Hipertensão — A hipertensão é a complicação materna mais comum que causa RCIU. A hipertensão sistêmica resulta em diminuição do fluxo sanguíneo por meio de arteríolas espiraladas e diminuição na liberação de oxigênio e de nutrientes para a placenta e o feto. A hipertensão pode estar associada com infarto placentário.

2. Drogas — Drogas sociais e medicações prescritas podem afetar o crescimento fetal. O uso de **álcool** há muito tempo tem sido associado com crescimento fetal prejudicado. Quase todos os bebês com síndrome alcoólica fetal exibem sinais de restrição de crescimento.

O **tabagismo** é muito mais comum entre as mulheres em idade fértil nos Estados Unidos do que o alcoolismo. O tabagismo causa um terço dos casos de RCIU e é a única causa mais evitável de gravidez com RCIU hoje nos Estados Unidos. As mulheres fumantes têm um aumento de 3 a 4 vezes nos bebês com RCIU. O peso no nascimento é reduzido em aproximadamente 200 g, com a quantidade de restrição de crescimento proporcional ao número de cigarros consumidos por dia. As mulheres que

param de fumar aos sete meses de gestação têm recém-nascidos com pesos médios mais altos no nascimento do que as mulheres que fumam durante toda a gravidez. As mulheres que param de fumar antes de 16 semanas de gestação não possuem risco aumentado de ter um feto com RCIU.

A heroína e a cocaína também estão associadas a um risco aumentado de RCIU, mas variáveis tornam difícil determinar uma relação de causa e efeito direta. O uso de metadona não mostrou estar associado com uma incidência maior de RCIU.

Os agentes farmacológicos tem sido associados a uma incidência maior de RCIU, principalmente como um resultado de efeitos teratogênicos. A varfarina tem sido associada com uma incidência maior de RCIU, principalmente como resultado das sequelas de hemorragia intrauterina. Os antagonistas do ácido fólico estão associados a um risco aumentado de aborto espontâneo, natimortalidade, malformações graves e RCIU.

Os fetos com RCIU são mais comuns com drogas imunossupressoras administradas para a mãe (p.ex., ciclosporina, azatioprina, corticosteroides), porém quando controlados para a doença materna subjacente, as medicações provavelmente possuem pouco efeito sobre o crescimento fetal. Além disso, os β -bloqueadores também são associados a um risco aumentado de RCIU.

3. Má nutrição e má absorção — O peso materno no parto, o peso pré-gravidez e o ganho de peso durante a gravidez são responsáveis por 10% da variabilidade no peso fetal e aumentam o risco de dar à luz um bebê com menos de 2.500 g. Os estudos de bebês nascidos de mulheres que estavam grávidas durante o Cerco a Leningrado durante a Segunda Guerra Mundial mostraram que a ingestão diária devia ser reduzida para menos de 1.500 kcal/dia antes que um efeito mensurável sobre o peso no nascimento se tornasse evidente. A **má absorção** materna pode predispor à gravidez com RCIU. As situações clínicas mais comuns são doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa ou enterite regional), pancreatite e parasitas intestinais. **Transtornos alimentares maternos**, como bulimia e anorexia também, são associados com RCIU.

4. Doença vascular e hipoxemia — As doenças que afetam a perfusão microvascular materna podem estar associadas com RCIU. Estas incluem doença vascular do colágeno, diabetes melito dependente de insulina associada com microvasculopatia e pré-eclâmpsia. Além disso, hipoxemia materna crônica devido à doença pulmonar ou à doença cardíaca cianótica está associada com restrição de crescimento fetal.

5. Características maternas — Uma mulher pequena pode ter um bebê menor do que o normal por causa do potencial de crescimento reduzido. Essas mães e bebês são completamente normais e saudáveis, mas são constitucionalmente pequenos por causa da variação genética. O índice ponderal (IP) pode ser usado para avaliar se um bebê é apenas constitucionalmente pequeno ou é afetado por RCIU. O IP é calculado usando a seguinte fórmula:

$$IP = [\text{Peso (em g)} \times 100] / [\text{comprimento (em cm)}]^3$$

Os bebês afetados por RCIU assimétrica terão um IP baixo (i.e., eles serão bebês compridos, de peso leve, com um IP abaixo do 10º percentil), ao passo que os bebês normais pequenos terão um IP normal.

As mulheres que eram PIG no nascimento possuem duas vezes mais risco de RCIU na sua prole.

A **paridade materna** exerce um efeito modesto sobre o peso no nascimento. Os primeiros bebês nascidos tendem a ser menores e muitas vezes classificados como RCIU. Esse efeito diminui com partos sucessivos e não é visto além do terceiro nascimento.

6. Sexo do feto — No termo, os fetos do sexo feminino são em média 5% (150 g) menores e 2% (1 cm) mais curtos do que os fetos do sexo masculino. Consultar as normas separadas para fetos do sexo masculino e feminino pode aumentar o poder de biometria na avaliação de RCIU.

► Prevenção

Como muitas causas de RCIU não são evitáveis, poucas intervenções provaram ser eficazes para prevenção. As intervenções que mostraram benefício incluem parar de fumar, quimioprevenção antimalárica e suplementação de energia e de proteína balanceada. O tabagismo é a única causa evitável mais comum de RCIU em bebês nascidos nos Estados Unidos. Conforme discutido em Fatores Maternos, as mulheres que param de fumar aos sete meses de gestação têm recém-nascidos com pesos médios mais altos no nascimento do que as mulheres que fumam durante toda a gravidez. As mulheres que param de fumar antes de 16 semanas de gestação não têm nenhum risco aumentado para um bebê com RCIU. Os dados limitados sugerem que a **suplementação nutricional balanceada** melhora o peso médio no nascimento. Conforme esperado, tal suplementação mais provavelmente beneficiará aquelas com nutrição insatisfatória ou gestantes adolescentes. As mulheres grávidas devem evitar contato próximo com indivíduos infectados ou colonizados com o vírus da rubéola ou CMV. As mulheres em idade fértil que não estão grávidas devem fazer o teste para imunidade para o vírus da rubéola e, se suscetíveis, devem ser imunizadas antes da concepção. Atualmente não existe vacina para CMV.

As mulheres em idade fértil devem ser testadas para imunidade ao *T gondii* se houver suspeita clínica dessa infecção por protozoário. Se a mulher for imune, seu risco de ter um bebê afetado é remoto. Contudo, se ela for suscetível, ela deve ser aconselhada a evitar fezes de gato e carne crua. Se o rastreamento de imunoglobulina M (IgM) para *Toxoplasma* for positivo, nenhuma ação deve ser tomada com base nesse resultado sem confirmação por um laboratório de referência regional com experiência em teste de *Toxoplasma*.

As medicações terapêuticas não são uma causa principal de gravidez com RCIU, mas os benefícios e os riscos devem ser ponderados sempre que as medicações são prescritas. Qualquer mulher em idade fértil deve ser questionada sobre a possibilidade de gravidez antes de receber radioterapia terapêutica ou diagnóstica para a pelve.

Os fatores placentários que causam gestações com RCIU geralmente não são evitáveis. Tem sido postulado que baixa dose

de ácido acetilsalicílico e dipiridamol pode aumentar a produção de prostaciclina em determinadas pacientes e dessa forma previne insuficiência uteroplacentária idiopática. O papel desses agentes em prevenir RCIU resultante de insuficiência placentária em populações de risco é incerto nesse momento.

Medidas preventivas para as doenças maternas listadas no Quadro 16-3 estão além do objetivo deste capítulo. O tratamento de muitas dessas condições pode diminuir a probabilidade de gravidez com RCIU. O tratamento de hipertensão tem um efeito positivo sobre o peso no nascimento, pelo menos no terceiro trimestre. Contudo, repouso absoluto no leito e hospitalização não parecem ter nenhum efeito benéfico para as pacientes com história de hipertensão. Embora um assunto complexo, suplementos de proteína para pacientes com proteinúria significativa podem aumentar a quantidade de proteína disponível para transferência placentária. A correção da anemia materna (de qualquer causa) melhora a liberação de oxigênio para o feto, melhorando assim o crescimento fetal. Contudo, suplementos de rotina, tais como o ferro, não demonstraram estar associados à aletração de nenhum resultado clínico.

O tratamento da síndrome de má absorção (de qualquer causa) pode melhorar a absorção de nutrientes e a subsequente transferência de nutrientes para o feto. A doença inflamatória intestinal deve ser tratada se requerida, mas, se possível, a gravidez deve ser adiada até a doença ficar inativa por aproximadamente seis meses. Os parasitas intestinais devem ser tratados de forma apropriada, e culturas negativas, confirmadas antes da gravidez.

► Achados clínicos

A. Avaliação por ultrassonografia do peso fetal estimado

O diagnóstico de RCIU é feito quando os parâmetros biométricos na ultrassonografia indicam que o PFE é menor do que o 10º percentil para a idade gestacional. Em qualquer gravidez de risco para RCIU, estudos de ultrassonografia basais devem ser obtidos precocemente na gestação. Sempre deve-se ter atenção cuidadosa para o cálculo da gestação (história menstrual, exames seriados, teste bioquímico de gravidez, movimentos fetais, ultrassonografia). Um resultado de RCIU, contudo, pode se desenvolver nas gestações sem fatores de risco identificados. Para algumas gestações, o primeiro sinal de RCIU pode ser um retardo na altura do fundo do útero no exame clínico. Se a altura do fundo uterino varia a partir da idade gestacional determinada em mais de 2 cm, a ultrassonografia é indicada para avaliar o PFE e o volume do líquido amniótico. Atenção cuidadosa para a medida da altura do fundo uterino está associada com 46 a 86% de sensibilidade para detectar RCIU.

O exame de ultrassonografia no início da gravidez é acurado para estabelecer a idade gestacional e às vezes pode identificar causas genéticas ou congênitas de gravidez com RCIU. Os exames de ultrassonografia seriados são importantes para documentar o crescimento e excluir anomalias. Um diagnóstico antenatal de RCIU não é exato, visto que o PFE não pode ser mensurado diretamente e deve ser calculado a partir de uma combinação de parâmetros diretamente mensurados.

A predição de peso total por meio de fórmulas de peso no nascimento pode ter uma taxa de erro de 10 a 20%. A seleção do parâmetro biométrico mais útil depende do momento exato das medidas. O comprimento crânio-caudal é o melhor parâmetro para o cálculo da gravidez no primeiro trimestre. O diâmetro biparietal (DBP) e a circunferência da cabeça (CC) são mais acurados no segundo trimestre, com uma margem de erro de 7 a 11 dias para DBP e 3 a 5 dias para CC. A CC é mais útil em estabelecer a idade gestacional no terceiro trimestre porque o DBP perde sua exatidão secundária a variações na forma. A medida da circunferência abdominal é a única medida mais sensível para avaliar a restrição de crescimento fetal. A circunferência abdominal fetal reflete o volume de gordura subcutânea fetal e o tamanho do fígado, que sucessivamente correlaciona-se com o grau de nutrição fetal. Acidemia e hipoxemia são mais comuns quando a circunferência abdominal está abaixo do 5º percentil para a idade gestacional.

O comprimento do fêmur não é útil para identificar RCIU, mas pode identificar displasia esquelética. Como, por fim, a definição de RCIU depende do peso no nascimento e dos critérios de idade gestacional, as fórmulas que predizem favoravelmente o peso no nascimento em uma determinada população serão os colaboradores mais importantes para os critérios ultrassonográficos.

Os fetos de diferentes populações mostram padrões de crescimento diferentes. As curvas de crescimento desenvolvidas por Battaglia e Lubchenco nos anos 1960 não refletem a variação no peso no nascimento para várias populações étnicas. As curvas de crescimento usadas hoje também não refletem o aumento do peso médio no nascimento durante as últimas três décadas. Variações antropométricas étnicas e raciais podem sugerir uma necessidade de valores de referência específicos para comunidades diferentes.

► Diagnóstico diferencial

Se a altura uterina no exame clínico for pequena, outros diagnósticos que devem ser cogitados são oligo-hidrânio ou uma gravidez saudável com a idade gestacional errada (i.e., a verdadeira idade gestacional é mais precoce do que determinado). A ultrassonografia pode ajudar a diferenciar entre esses diagnósticos.

► Complicações

Várias complicações maternas e perinatais têm sido associadas com gestações com RCIU (Quadro 16-1). Existe maior probabilidade de haver doença materna subjacente (Quadro 16-3), e essas mulheres requerem cuidado pré-natal mais intensivo. O trabalho de parto prematuro ou pré-eclâmpsia são mais comuns. Os fetos com RCIU em qualquer idade gestacional têm menos probabilidade de tolerar o trabalho de parto e a necessidade de parto cirúrgico é aumentada.

A morbidade e a mortalidade perinatal são significativamente aumentadas em bebês de baixo peso no nascimento, com uma relação inversa entre peso neonatal e mortalidade perinatal. Em qualquer idade gestacional determinada, os neonatos com RCIU possuem uma mortalidade mais alta do que os neonatos de AIG. Contudo, em qualquer peso no nascimento, os resultados são

similares para neonatos com RCIU e AIG. A morbidade e a mortalidade perinatal são especialmente aumentadas em bebês nascidos a termo com pesos no nascimento no 3º percentil ou abaixo. O risco aumentado de mortalidade é afetado pela etiologia primária de restrição de crescimento e pode ser modificado pela gravidade e progressão de fatores maternos (p.ex., controle de hipertensão). Com o advento da supervisão fetal, a taxa de mortalidade perinatal associada com RCIU diminuiu 2 a 3 vezes a da população de AIG. A última década testemunhou atenção aumentada para minimizar as complicações perinatais de neonatos sobreviventes com RCIU. Com melhorias contínuas na supervisão antenatal e no cuidado neonatal, a taxa de mortalidade perinatal para gestações com RCIU em muitos centros hoje é 1,5 a 2 vezes a da população de AIG. Infelizmente, essa taxa provavelmente não alcançará a da população de AIG no futuro próximo por causa da ocorrência persistente de anomalias fetais e infecções congênitas graves.

Fetos com RCIU têm risco de complicações intraútero, incluindo hipoxia e acidose metabólica, que podem ocorrer em qualquer momento, no entanto a probabilidade maior é durante o trabalho de parto. Até 50% dos fetos com restrição de crescimento exibem padrões anormais de frequência cardíaca fetal, muitas vezes desacelerações variáveis. A hipoxia é o resultado de necessidades crescentes de oxigênio fetal durante a gravidez, com um aumento rápido durante o terceiro trimestre. Se o feto receber oxigênio inadequado, resultará em hipoxia e acidose metabólica subsequente. Se não detectada ou não tratada, essa condição levará a reservas de glicogênio e de gordura diminuídas, dano isquêmico de órgão terminal, líquido amniótico com coloração de mecônio e oligo-hidrânio, eventualmente resultando em dano de órgão vital e morte intrauterina.

Os bebês com RCIU possuem risco aumentado de complicações neonatais, incluindo síndrome da aspiração de mecônio, escores de Apgar baixos, pH de AU inferior a 7,0, necessidade de intubação na sala de parto, convulsões, policitemia, hipoglicemia, hipocalcemia, instabilidade de temperatura, episódios apneicos e morte neonatal. Todos os bebês com RCIU requerem uma avaliação pós-natal completa para anomalias congênitas.

► Tratamento

A avaliação inicial do feto com suspeita de restrição de crescimento envolve:

- Avaliação para outra evidência de comprometimento fetal. Dependendo da idade gestacional, isso pode envolver a realização de um perfil biofísico e estudos de Doppler dos vasos umbilicais e fetais (ver a seguir para mais detalhes).
- Supervisão anatômica fetal detalhada por ultrassonografia.
- História materna detalhada para qualquer evidência de infecção recente, exposição à medicação ou à droga, quaisquer distúrbios médicos maternos que estejam associados com RCIU, tais como hipertensão, ou qualquer história de RCIU em uma gravidez anterior.
- Exame físico e laboratorial para qualquer evidência de pré-eclâmpsia.
- Teste sérico materno para infecções virais e parasitárias se houver uma história sugestiva de infecção recente.

O papel da avaliação materna para trombofilia hereditária e adquirida é controverso nesses pacientes. Estudos não demonstraram um elo consistente entre trombofilia materna e RCIU. Se existe uma associação, provavelmente é fraca.

Dependendo dos achados, pode ser considerado ao cariótipo fetal via amniocentese RCIU apresentar-se antes do terceiro trimestre e houver suspeita de restrição de crescimento grave (i.e., PFE menor que o 3º percentil). A amniocentese também deve ser considerada para cariotipagem se quaisquer malformações estruturais forem encontradas ou se houver poli-hidrânio. A amniocentese também pode ser realizada para avaliar a maturidade pulmonar para fetos selecionados.

O tratamento de gravidez com RCIU pressupõe um diagnóstico preciso. Mesmo com a história, exame físico e exame de ultrassonografia, um diagnóstico preciso permanece difícil e algumas gestações com RCIU não serão detectadas. Inversamente, alguns fetos suspeitos de terem restrição de crescimento podem ter um peso no nascimento normal ou podem ser considerados constitucionalmente pequenos.

Todas as mulheres grávidas que fumam devem ser aconselhadas a parar de fumar, e o mesmo serve para o uso de álcool e de todas as drogas recreativas. Embora repouso no leito muitas vezes seja recomendado, nenhuma evidência mostra que resulta em melhora de desfechos ou aumento do peso ao nascer para fetos com suspeita de RCIU. O fluxo sanguíneo uterino aumentado que ocorre quando a paciente está na posição de decúbito lateral teoricamente pode resultar em algum benefício para fetos com RCIU assimétrica. Contudo, os dados não sustentam essa teoria.

Como os fetos com RCIU possuem risco de comprometimento anteparto ou intraparto, eles devem ser acompanhados cuidadosamente. O objetivo da supervisão fetal é identificar aqueles fetos com maior risco de natimortalidade e morbidade neonatal relacionada à acidose que podem se beneficiar do parto pré-termo. O melhor método de monitorar um feto com suspeita de RCIU não está bem estabelecido; contudo, ele geralmente envolve ultrassonografia para perfil biofísico e estudos de Doppler dos vasos umbilicais e fetais.

- **O perfil biofísico fetal (PBF)** é útil para avaliar o bem-estar fetal. Com um escore de PBF normal, o risco de asfixia fetal na semana seguinte é baixo (aproximadamente um em 1.000). Como parte do PBF, o volume de líquido amniótico é avaliado. O volume de líquido amniótico diminuído é clinicamente associado com RCIU. Considera-se que esse achado resulta de perfusão diminuída dos rins fetais, que leva à produção diminuída de urina. **Oligo-hidrânio**, definido como um bolsão vertical máximo de líquido inferior a 2 cm ou índice de líquido amniótico de menos de 5 cm, pode ser visto com bebês com RCIU, mas a presença de um índice de líquido amniótico normal não deve impedir o diagnóstico de RCIU.
- **Dopplervelocimetria da artéria umbilical (AU)** pode ser usada para estimar a probabilidade de resultado perinatal adverso e é útil para determinar a intensidade da supervisão fetal. A insuficiência circulatória placentária está associada à resistência placentária aumentada, que é associada com diminuição de transferência de oxigênio materno-fetal. Esse aumento na resistência placentária se manifesta por uma

queda no fluxo sanguíneo positivo por meio da AU devido à impedância aumentada da corrente descendente. Durante o estágio compensado, o fluxo diastólico na AU é reduzido ou ausente. A inversão do fluxo diastólico na AU é um sinal de hipoxemia grave e acidemia. Embora o uso de estudos de Doppler da AU para rastreamento da população geral permaneça incerto, ele é recomendado como o método primário de supervisão para fetos já identificados com RCIU. Os estudos de fluxo com Doppler, em particular a razão sístole/diástole (razão S/D), ajudam a reduzir intervenções desnecessárias e melhorar o resultado fetal global (incluindo redução do risco de morte perinatal) em gestações com RCIU. Um estudo recente mostrou que, dos fetos com suspeita de RCIU avaliados por estudos com Doppler, nenhum daqueles com medidas de fluxo de Doppler da AU normais nasceu com acidemia metabólica. Esse achado sugere que a supervisão antenatal intensa pode ser desnecessária em um feto com uma razão S/D da AU normal e índice de líquido amniótico normal. O fluxo anormal da AU está associado a um risco aumentado de cesariana ou de parto cirúrgico.

- Em fetos com suspeita de RCIU, os **estudos de Doppler da artéria cerebral média (ACM)** e as razões S/D da AU são fortemente associados com idade gestacional baixa no parto, peso baixo no nascimento e pH da AU baixo. Além disso, peso médio no nascimento, intervalo até o parto, necessidade de parto de urgência e ocorrência de sofrimento fetal estão todos relacionados com a gravidade dos achados anormais de Doppler após correção para idade gestacional. A razão cérebro-placentária de Doppler anormal (índice pulsátil da ACM dividido por índice pulsátil da AU) também tem sido associada com um aumento estatisticamente significativo na morbidade e mortalidade perinatais. A síndrome do desconforto respiratório agudo e a hemorragia intracraniana não estão associadas com estudos de Doppler anormais.
- Estudos de Doppler de outros vasos fetais, como a aorta descendente, veia cava inferior e ducto venoso, também mostraram correlação com acidose fetal e risco de morte.

Além de contagem da movimentação fetal, o teste anteparto com PBF e Doppler de AU são recomendados uma ou duas vezes por semana para o feto com suspeita de RCIU. A importância dos resultados de Doppler da AU anormais pode ser esclarecida por investigações de estudos de Doppler e de circulação da ACM de estruturas venosas, incluindo o ducto venoso.

Os exames de ultrassonografia para avaliar a precisão do crescimento fetal devem ser realizados pelo menos a cada 3 a 4 semanas. As medidas devem incluir DBP, CC, circunferência abdominal e comprimento do fêmur, especialmente em pacientes nas quais suspeita-se de feto com TCIU assimétrica. Provavelmente o índice mais sensível de um feto com RCIU assimétrica seja a circunferência abdominal. A razão comprimento do fêmur/circunferência abdominal é uma razão independente da idade gestacional (normal 0,20 a 0,24). Fetos com RCIU assimétrica geralmente possuem uma razão superior a 0,24.

Cada gravidez com RCIU deve ser individualmente avaliada para o momento favorável do parto (i.e., o momento no qual o bebê ficará bem ou melhor fora do útero do que dentro). Isso seria sempre que a supervisão indicasse maturidade fetal,

comprometimento fetal, ou idade gestacional de 37 a 38 semanas (além desse tempo não há vantagem de o feto com RCIU permanecer no útero). Os dados são conflitantes quando não se sabe se a RCIU acelera a maturidade pulmonar. Portanto, a recomendação atual é administrar glicocorticoides para mulheres com probabilidade de parto antes de 34 semanas, como seria feito com qualquer outra gravidez.

As gestações com RCIU possuem risco aumentado de problemas intraparto, portanto, sempre que possível, o parto deve ocorrer em um centro em que cuidado obstétrico apropriado, anestesia e cuidado neonatal estejam prontamente disponíveis. A cesariana pode ser necessária, e a presença de líquido amniótico com coloração de mecônio ou um bebê comprometido devem ser previstos.

O modo de parto deve ser individualizado. A cesariana é muitas vezes indicada, especialmente quando o monitoramento fetal revela evidência de comprometimento fetal, má apresentação ou situações em que pode ocorrer parto vaginal traumático.

O monitoramento eletrônico contínuo da frequência cardíaca fetal deve ser realizado durante o trabalho de parto em todos os casos, mesmo se o teste anteparto recente tenha sido tranquilizador. Determinações dos gases sanguíneos do cordão arteriovenoso também são úteis; até 50% dos bebês com RCIU possuem algum grau de acidose metabólica. A minimização da anestesia em geral é preferível, mas a anestesia epidural controlada geralmente é segura. Hipotensão materna ou hipovolemia devem ser evitadas.

► Prognóstico

Uma gravidez com RCIU por si só não é considerada letal para a mãe. Contudo, o aumento da morbidade e mortalidade maternas pode resultar de uma condição subjacente (p.ex., hipertensão ou doença renal). Muitas mulheres que dão à luz bebês com RCIU podem ter prognósticos a longo prazo equivalentes aos das mulheres que dão à luz bebês AIG.

Os bebês com um peso baixo ao nascer possuem uma morbidade e mortalidade relativamente altas. A morbidade a curto prazo inclui termorregulação prejudicada, hipoglicemia, politemia e função imune prejudicada. Estudos têm mostrado que a taxa de morte neonatal, escore de Apgar em 5 minutos inferior a 3, pH da AU < 7,0, convulsões durante o primeiro dia de vida e incidência de intubação são significativamente aumentados quando o feto está no 3º percentil ou abaixo para o peso no nascimento.

Como no prognóstico de longo prazo para o bebê, relatos de dados de supervisão nacional mostram que os bebês com RCIU parecem alcançar o peso nos primeiros seis meses de vida. Contudo, bebês com RCIU tendem a permanecer fisicamente pequenos e são mais curtos, mais leves e possuem CC menor do que os bebês AIG.

Como um grupo, os bebês com RCIU possuem mais déficits neurológicos e intelectuais do que seus pares AIG. Os bebês com RCIU possuem QIs mais baixos bem como uma incidência mais alta de problemas de aprendizado e de comportamento. Deficiências neurológicas importantes, tais como retardo mental importante, paralisia cerebral e convulsões são mais comuns em bebês com RCIU. A incidência de síndrome

da morte súbita do lactente (SMSL) é aumentada em bebês com RCIU, que é responsável por 30% de todos os casos de SMSL. Os adultos que tiveram RCIU no nascimento têm risco maior de desenvolver doença cardíaca isquêmica e distúrbios relacionados, incluindo hipertensão, acidente vascular encefálico e hipercolesterolemia.

Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD007529. PMID: 20091637.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Clinical Management Guidelines: Intrauterine Growth Restriction*. ACOG Practice Bulletin No. 12. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists;2010.

Baschat AA, Galan HL, Bhide A, et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: Distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:41. PMID: 16323151.

Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2007;110:904. PMID: 17906027.

Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, et al. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population based parent offspring date. *Am J Epidemiol* 2007;165:734. PMID: 17311798.

Zhang J, Merialdi M, Platt LD, et al. Defining normal and abnormal fetal growth: Promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:522. PMID: 20074690.

GRANDE PARA A IDADE GESTACIONAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- PFE maior do que 90º percentil para a idade gestacional na ultrassonografia.
- Macrossomia representa um subconjunto de fetos GIG pesando mais de 4.500 g.

Embora o feto **grande para a idade gestacional (GIG)** seja definido de acordo com o mesmo conceito do feto com RCIU (GIG = 10% mais pesado dos recém-nascidos), a gravidez GIG tem recebido substancialmente menos atenção visto que é geralmente associada com menos complicações maternas e fetais do que a RCIU. *Grande para a idade gestacional* é definido como PFE acima do 90º percentil para qualquer idade gestacional específica. A **macrossomia** geralmente se refere aos fetos com um PFE de pelo menos 4.500 g independentemente da idade gestacional; fetos que são maiores que 4.500 g são acima do 95º percentil em qualquer idade gestacional e portanto representam um subconjunto extremo de fetos GIG. O risco de morbidade é maior para bebês nascidos pesando entre 4.000 e 4.500 g comparados com a população média. Contudo, o risco de morbidade infantil é substancialmente aumentado nos pesos no nascimento maiores do que 4.500 g. Embora existam vários relatos e estudos sobre macrossomia, poucos dados sobre GIG conforme definido aqui estão disponíveis. Portanto, esta seção concentra-se na macrossomia fetal, com comentários adicionais sobre gestações GIG.

▶ Patogênese

Várias mudanças endocrinológicas ocorrem durante a gravidez para assegurar um suprimento de glicose fetal adequado. Na segunda metade da gravidez, concentrações aumentadas de lactogênio placentário humano, cortisol livre e total e prolactina combinam-se para produzir resistência à insulina materna modesta, que é oposto à hiperinsulinemia pós-prandial. Naqueles que são incapazes de levantar essa resposta hiperinsulinêmica, pode se desenvolver hiperglicemia relativa (i.e., diabetes gestacional). Como a glicose atravessa a placenta por difusão facilitada, ocorre hiperglicemia fetal. Isso sucessivamente produz hiperinsulinemia fetal com resultante transferência intracelular de glicose, levando à macrosomia fetal.

Os fatores que predispoem à gravidez GIG são listados no Quadro 16-4. Como na gravidez com RCIU, o diagnóstico de gravidez GIG depende de conhecer com certeza a idade gestacional do feto.

A. Diabetes materno

O diabetes materno, seja gestacional, insulínodpendente e não insulínodpendente, é a condição classicamente associada com macrosomia fetal. A “hipótese de Pedersen” foi por muito tempo considerada responsável pela macrosomia fetal, isto é, a condição foi o resultado de manejo inadequado do diabetes durante a gravidez. Relatos iniciais sugeriram que o controle cuidadoso do nível de glicose no sangue em mulheres diabéticas dependentes de insulina preveniria a macrosomia fetal, mas estudos recentes têm sugerido que o problema não é tão simples e que a incidência pode se correlacionar melhor com concentrações no sangue do cordão de anticorpos de imunoglobulina G (IgG) anti-insulina adquiridos maternalmente e/ou níveis séricos aumentados de ácidos graxos livres, triglicerídeos e os aminoácidos alanina, serina e isoleucina. As concentrações séricas de fator de crescimento epidérmico no cordão também foram consideradas mais altas do que o normal em gestações complicadas por diabetes pré-gravidez e diabetes gestacional.

Existe uma correlação significativa entre níveis de leptina no plasma e peso neonatal no nascimento, que sugere que os níveis de leptina são diretamente relacionados com a quantidade de tecido adiposo corporal na macrosomia fetal.

B. Obesidade materna

A obesidade materna está associada com uma probabilidade 3 a 4 vezes maior de macrosomia fetal. O risco aumentado de

Quadro 16-4 Fatores que podem predispor à macrosomia fetal ou gravidez de fetos grandes para a idade gestacional (GIG)

Fatores maternos
Diabetes (gestacional, insulínodpendente e não insulínodpendente), obesidade, pós-datismo, multiparidade, idade avançada, bebê GIG prévio, estatura grande
Fatores fetais
Distúrbios genéticos ou congênitos, gênero masculino

macrosomia associado com obesidade materna parece ser independente de comorbidades como diabetes gestacional ou pré-gestacional.

C. Pós-datismo

A gravidez prolongada tem mais probabilidade de resultar em um feto macrosômico, presumivelmente por causa da liberação continuada de nutrientes e oxigênio para o feto.

D. Distúrbios genéticos e congênitos

Várias síndromes genéticas e congênitas estão associadas com uma incidência aumentada de macrosomia. A **síndrome de Beckwith-Wiedemann** é muitas vezes associada com macrosomia fetal, geralmente por causa de hiperplasia de células das ilhotas pancreáticas (nesidioblastose). Os bebês afetados normalmente possuem hipoglicemia, macroglossia e onfalocele. Eles também podem ter má rotação intestinal ou visceromegalia. Embora geralmente seja um evento esporádico, outros padrões hereditários foram sugeridos em algumas famílias. Outras síndromes raras incluem **síndrome de Weaver**, **síndrome de Sotos**, **síndrome de Nevo**, **síndrome de Ruvalcaba-Myhre** e **síndrome de Marshall**. A **síndrome de Carpenter** e a **síndrome do X frágil** podem estar associadas com uma incidência aumentada de bebês GIG.

E. Feto constitucionalmente grande

Os fetos que são suspeitos de ser GIG podem simplesmente ser grandes devido a fatores constitucionais. Considera-se que a **estatura materna grande** contribui para a macrosomia porque o peso ao nascer tende a se correlacionar mais rigorosamente com a altura materna do que com o peso materno. Os **fetos do sexo masculino** têm mais probabilidade de ser considerados GIG porque são em média 150 g mais pesados do que os fetos do sexo feminino apropriadamente combinados em cada semana gestacional durante o final da gravidez. Séries abordando a macrosomia fetal geralmente relatam uma incidência aumentada de fetos do sexo masculino, em geral de cerca de 60 a 65%. Um estudo recente mostrou que os fetos do sexo masculino tinham duas vezes mais probabilidade de serem diagnosticados com macrosomia em comparação com os fetos do sexo feminino.

F. Ganho de peso materno

O ganho de peso materno excessivo na gravidez está associado com macrosomia. Um ganho de peso maior do que 18 kg aumentou significativamente a incidência de macrosomia por uma razão de probabilidade de 3,3.

▶ Prevenção

A prevenção de macrosomia e de complicações resultantes requer a detecção precoce dos fatores de risco. Os fatores de risco para ter um bebê macrosômico incluem multiparidade, idade materna avançada e parto anterior de um bebê macrosômico. Quando controlado para idade gestacional e gênero fetal, o peso médio no nascimento com gestações sucessivas aumenta em

80 a 120 g até a quinta gravidez. A multiparidade também está associada com outros fatores de risco (p.ex., obesidade, diabetes) e portanto pode ser uma variável de confundimento. A idade materna avançada também contribui para o peso aumentado no nascimento. Contudo, como na multiparidade, ela também está associada com obesidade e diabetes.

Deve ser dada consideração para avaliar pacientes com os fatores de risco observados no Quadro 16-4 para possível macrossomia fetal com uma estimativa de tamanho e de peso fetal na ultrassonografia.

Para pacientes com diabetes gestacional ou pré-gestacional, o controle adequado dos níveis de glicose maternos previne o desenvolvimento de macrossomia, embora tenham sido relatadas complicações neonatais apesar do excelente controle metabólico. O peso pré-gravidez e o grau de ganho de peso são fortes indicadores para macrossomia independentemente do controle glicêmico. Contudo, as taxas de macrossomia e de complicações são reduzidas especialmente quando os níveis pós-prandiais são monitorados. Estudos têm mostrado que o risco de macrossomia é reduzido para próximo do normal em mulheres diabéticas que monitoram os níveis de glicose pós-prandial de uma hora e que os níveis de glicose pós-prandial de uma hora estão diretamente relacionados com os valores da circunferência abdominal fetal. Um estudo mostrou que, quando os níveis de glicose pós-prandial são mantidos abaixo de 104 mg/dL, as taxas de macrossomia de mulheres diabéticas foram similares às daquelas das não diabéticas. O Capítulo 31 revisa diabetes e gravidez com mais detalhes.

Os bebês de mulheres que participam de programas de exercício aeróbico regulares possuem pesos médios mais baixos no nascimento comparados com bebês na população geral, mas não apresentam efeitos adversos visíveis. Até hoje, nenhum estudo avaliou a eficácia potencial de programas de exercício como um meio de diminuir o peso no nascimento em mulheres com risco de gravidez GIG.

► Achados clínicos

O primeiro sinal de macrossomia pode ser detectado quando a medida da altura do fundo do útero no exame clínico excede a margem de erro (mais de 3 cm) para aquela idade gestacional. Um diagnóstico de macrossomia é feito quando o PFE na ultrassonografia (conforme determinado por medidas da CC, DBP, circunferência abdominal e comprimento do fêmur) excede 4.500 g. Todavia, o PFE por ultrassonografia não é muito acurado. Mais de 30 fórmulas diferentes para cálculo do PFE foram propostas, atestando para a imperfeição de cada método individual. Nenhuma fórmula isolada tem sido consistentemente melhor do que as outras. Mesmo em mãos experientes, o erro das estimativas de peso fetal por ultrassonografia é de 10 a 20%. Uma revisão do diagnóstico ultrassonográfico de macrossomia mostra sensibilidade que varia de 24 a 88% e especificidade de 60 a 98%. A margem de erro na estimativa do peso fetal significa que o PFE por ultrassonografia deve ser de pelo menos 4.750 g a fim de prever um peso no nascimento de 4.000 g com um intervalo de confiança de 90%. A melhor medida isolada na avaliação da macrossomia em mães diabéticas é a circunferência abdominal. Uma circunferência abdominal inicial acima do 70º percentil é

significativamente associada com parto subsequente de um bebê GIG. A composição corporal fetal e a largura do ombro fetal não podem ser avaliadas com precisão por ultrassonografia.

► Diagnóstico diferencial

Se a altura do fundo do útero no exame clínico é aumentada, o diagnóstico diferencial inclui poli-hidrâmnio, anormalidade estrutural fetal (tal como teratoma sacrococcígeo) e gestação múltipla não diagnosticada além de macrossomia ou feto GIG. A ultrassonografia pode diferenciar entre esses diagnósticos.

► Complicações

As gestações macrossômicas têm um risco aumentado para muitas complicações fetais e maternas (Quadro 16-2). As gestações macrossômicas têm maior probabilidade de necessitar de **cesariana**, geralmente por causa da falha no progresso. Em particular, primigestas que dão à luz um bebê macrossômico têm risco aumentado para complicações, tais como **trabalho de parto prolongado**, **hemorragia pós-parto**, **parto vaginal cirúrgico** e **cesariana de emergência** comparadas com aquelas que dão à luz um bebê com peso normal. As primigestas também possuem um risco maior dessas complicações comparadas com mulheres multiparas que dão à luz um bebê macrossômico. Sofrimento fetal, conforme determinado por monitoração fetal eletrônica, não é mais comum em gestações macrossômicas.

A **distocia de ombro** ocorre em 5 a 24% dos fetos macrossômicos de partos vaginais. A incidência de distocia de ombro correlaciona-se não apenas com o peso fetal aumentado, mas também com a circunferência torácica aumentada para a CC. A distocia de ombro de bebês macrossômicos também está relacionada com estatura materna, mas a associação não é tão clara. Aproximadamente 10 a 15% dos bebês com distocia de ombro experimentam lesão no plexo braquial; lesão no nervo facial e fraturas do úmero ou da clavícula também podem ser vistas.

O risco de **lesão no plexo braquial** fetal em bebês macrossômicos expulsos vaginalmente é de 0,3 a 4%. Lesão no plexo braquial com distocia de ombro é aproximadamente 7% em bebês cujos pesos no nascimento excedem 4.000 g, mas é 14% para mães com diabetes gestacional. O risco duplicado pode ser secundário à obesidade abdominal fetal aumentada em mães diabéticas. Nas pacientes diabéticas, existe uma correlação entre o nível de assimetria do tronco (razão circunferência abdominal/DBP) conforme mensurada por ultrassonografia e a incidência e a gravidade da distocia de ombro. Além de macrossomia, os fatores de risco para distocia de ombro incluem distocia de ombro prévia e diabetes materno (3 a 4 vezes maior comparado com mães não diabéticas). Fatores de risco menores que são mediados por meio do tamanho fetal incluem parto anterior de um feto grande e ganho de peso materno excessivo durante a gravidez. O risco de distocia de ombro é similar nas primigestas e nas multiparas que dão à luz bebês macrossômicos.

Há mais probabilidade de **trauma perineal** com uma gravidez macrossômica e está relacionado com uma incidência aumentada de distocia de ombro e parto vaginal cirúrgico. O parto vaginal de um bebê macrossômico aumenta em cinco vezes o risco de laceração de terceiro ou de quarto grau.

Embora o diabetes gestacional e o pós-datismo predisponham à macrosomia fetal, nenhuma evidência indica que a macrosomia fetal ou um feto GIG favoreça o diabetes gestacional ou pós-datismo.

A incidência de **natimortalidade** permanece mais alta em fetos macrossômicos do que nos controles de peso médio. Esse problema tem persistido mesmo com a disponibilidade de monitoração fetal e presumivelmente reflete a incidência aumentada de diabetes materno e pós-datismo. A incidência de natimortos é aumentada em mães diabéticas não anômalas, mas a causa não é compreendida. Adicionalmente, peso excessivo pré-gravidez é um fator de risco independente para morte inexplicada. De fato, a macrosomia fetal grande está significativamente associada com morte fetal inexplicada mesmo após controle para idade materna, diabetes e hipertensão.

Muitas das complicações neonatais de macrosomia fetal são o resultado de diabetes materno subjacente ou trauma no nascimento e incluem escores de Apgar, hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia, icterícia e dificuldades de alimentação. Os bebês GIG possuem contagem de hemácias nucleadas absolutas, contagem de linfócitos e volumes globulares sanguíneos significativamente mais altos. Essas anormalidades hematológicas são as mesmas para todos os bebês GIG independentemente se eles são bebês de mães não diabéticas, mães diabéticas insulino-dependentes ou diabéticas gestacionais não insulino-dependentes. Acredita-se que essa situação reflita um aumento compensatório na eritropoiese como um resultado de hipoxia intrauterina crônica resultante de consumo aumentado de oxigênio placentário e diminuição da liberação de oxigênio fetal.

Os bebês GIG de mães diabéticas possuem uma incidência maior de hipertrofia septal cardíaca.

► Tratamento

A indução do trabalho de parto para suspeita de macrosomia não mostrou redução do risco de distocia de ombro e de cesariana reduzindo a incidência de macrosomia fetal, e as complicações intraparto permanecem uma hipótese não comprovada.

Várias revisões publicadas de macrosomia fetal sugerem cesariana de rotina para fetos com pesos estimados de 5.000 g ou mais (ou pesos estimados de 4.500 g ou mais em gestações diabéticas). Essa sugestão é baseada em parte nos dados fornecidos no Quadro 16-2 e em parte nos estudos antropométricos sugerindo que muitos fetos macrossômicos possuem circunferências bisacromiais maiores do que a CCs. Por causa das limitações atuais na sensibilidade e especificidade dos cálculos de peso fetal derivado da ultrassonografia, as decisões quanto ao parto abdominal programado devem ser parcialmente baseadas em fundamentos clínicos. Tais considerações são particularmente garantidas em mulheres que são obesas ou diabéticas ou em gestações pós-datadas. A idade materna e a preferência materna também devem ser consideradas quando se decide sobre o método de parto.

As considerações de manejo intraparto concentram-se na observação constante do partograma da paciente e da anulação de intervenções que possam estar associadas com uma probabilidade aumentada de parto vaginal traumático. Embora os dados sejam conflitantes, alguns estudos têm mostrado que pacientes com uma fase ativa prolongada de trabalho de parto têm mais probabilidade de experimentar distocia de ombro. Atenção constante ao progresso de uma paciente durante o trabalho de parto pode ajudar a detectar esse fator de risco para distocia de ombro. Além disso, o parto vaginal assistido por vácuo aumenta o risco de distocia de ombro. Se a estimativa do peso fetal for maior do que 4.000 g, o vácuo deve ser evitado se o segundo estágio for prolongado e, em geral, o vácuo deve ser utilizado com cuidado. Em virtude desses fatores, as mulheres com risco de bebês macrossômicos ou GIG devem fazer o parto em locais em que estejam disponíveis cuidado obstétrico, cuidado pediátrico e anestesia adequados. O acesso intravenoso de grande calibre deve ser estabelecido e sangue deve estar disponível. O parto deve ocorrer em um ambiente no qual a operação imediata possa ser realizada.

► Prognóstico

Qualquer mulher que dê à luz um bebê GIG deve ser informada que o risco de ter outro bebê GIG aumenta 2,5 a 4 vezes. Essas mulheres devem ser examinadas para insulino-dependente e não insulino-dependente não diagnosticado previamente e, mesmo se o exame for negativo, elas devem ser acompanhadas cuidadosamente em qualquer gravidez subsequente para descartar diabetes gestacional.

Mulheres obesas devem ser fortemente encorajadas a perder peso antes de engravidar. Qualquer mulher que tenha dado à luz um bebê GIG deve ser encorajada a buscar cuidado precoce para qualquer gravidez subsequente. A confirmação precoce da idade gestacional pode minimizar a probabilidade de pós-datismo subsequente. As mulheres que dão à luz um bebê GIG com um distúrbio genético ou congênito subjacente devem receber aconselhamento genético sobre os riscos de recorrência e a possibilidade de diagnóstico anteparto.

Além das muitas complicações neonatais previamente observadas, bebês de mães com diabetes gestacional ou pré-gestacional possuem risco aumentado para obesidade subsequente, diabetes do tipo 2, ou ambos. Os bebês que sofrem de complicações neonatais possuem risco aumentado para problemas neurológicos ou comportamentais subsequentes.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Clinical Management Guidelines: Fetal Macrosomia*. ACOG Practice Bulletin No. 22. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2010.

Gestação múltipla

Melissa C. Bush, MD
Martin L. Pernoll, MD

17



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A incidência de gestações múltiplas tem subido significativamente durante várias décadas, primariamente devido ao aumento do uso de fármacos de fertilidade para indução da ovulação, superovulação e tecnologias de reprodução assistida (TRA) como a fertilização *in vitro* (FIV).
- ▶ Comparadas com as gestações de feto único, as gestações gemelares têm maior probabilidade de serem complicadas por distúrbios de hipertensão, diabetes melito gestacional, anemia, parto pré-termo, hemorragia anteparto e pós-partos e morte materna.
- ▶ A taxa de mortalidade perinatal de gêmeos é de 3 a 4 vezes mais alta — e para trigêmeos ainda mais alta — do que das gestações de feto único como resultado de anormalidades cromossômicas, prematuridade, anomalias estruturais, hipoxia e trauma.
- ▶ Isso é particularmente válido para gêmeos monozigóticos que também são singularmente suscetíveis à síndrome da transfusão feto-fetal.

▶ Patogênese

Nos Estados Unidos, entre 1980 e 1984, a taxa de gêmeos subiu 101% com 68.339 gêmeos nascidos em 1980 e 137.085 gêmeos nascidos em 2006. As gestações múltiplas compreendem agora 3% de todas as gestações e os gêmeos compreendem 25 a 30% dos partos resultantes de tecnologias de reprodução assistida (TRA). Importantes efeitos maternos e neonatais são percebidos provenientes deste aumento nos partos múltiplos. Os custos financeiros também são assombrosos, com os custos combinados da TRA mais o cuidado com a gravidez, parto e cuidado neonatal atingindo, em alguns casos, centenas de milhares de dólares. As taxas de morbidade e mortalidade maternas são muito mais altas na gestação múltipla do que na gravidez de feto único. Comparadas com as gestações de feto único, as gestações gemelares têm maior probabilidade

de serem complicadas por distúrbios de hipertensão, diabetes melito gestacional, anemia, parto pré-termo, hemorragia anteparto e pós-parto e morte materna. A ultrassonografia inicial e mais precisa tem revelado a incidência de gestação múltipla entre 3,29 e 5,39% antes de 12 semanas. Contudo, em mais de 20% de tais casos, uma ou mais das gestações desaparece espontaneamente ("gêmeo desaparecido"). Embora este evento possa estar associado com sangramento vaginal, o prognóstico permanece bom para o gêmeo remanescente.

Aproximadamente dois terços das gestações gemelares terminam no nascimento de apenas um bebê; o outro embrião é perdido no sangramento, é absorvido dentro das primeiras 10 semanas de gravidez ou é retido e fica mumificado (feto papiráceo). O feto papiráceo é um feto mumificado pequeno, deteriorado, descoberto no parto de um recém-nascido bem desenvolvido. Isso ocorre uma vez em 17.000 a 20.000 gestações espontaneamente e é também o resultado da redução multifetal. A causa é tida como morte de um feto, perda de líquido amniótico ou reabsorção e compressão do feto morto pelo gêmeo sobrevivente.

Os gêmeos podem ser monozigóticos ou dizigóticos. Múltiplos de ordem mais alta podem resultar de qualquer um ou dos processos, ou dos dois.

A. Gestação múltipla monozigótica

Gêmeos monozigóticos ("gêmeos idênticos") são o resultado da divisão de um único ovo fertilizado que subsequentemente se divide em dois indivíduos separados. Os gêmeos monozigóticos ocorrem em cerca de 4 a 5 de 1.000 gestações em todas as raças. A taxa é excepcionalmente constante em todas as populações e não é influenciada por hereditariedade, idade da mãe ou outros fatores. Os gêmeos monozigóticos são sempre do mesmo sexo. Contudo, os gêmeos podem se desenvolver de modo diferente dependendo do momento da divisão da pré-implantação. Normalmente, os gêmeos monozigóticos partilham as mesmas características físicas (cor da pele, olhos e cabelos, composição corporal) e as mesmas características genéticas (características sanguíneas: ABO, M, N, haptoglobina, grupo sérico; genes histocompatíveis), e eles são com frequência imagens menores um

do outro (um canhoto, o outro destro, etc.). Contudo, suas impressões digitais diferem.

O paradoxo de gêmeos “idênticos” é que eles podem ser a antítese de idênticos. As primeiríssimas divisões são algumas vezes acompanhadas por um erro de cromossomo simultâneo, resultando em monozigose heterocariotípica, um com síndrome de Down e o outro normal. Além disso, os gêmeos monozigóticos podem ser discordantes para malformações estruturais fetais.

Os trigêmeos monozigóticos resultam da germinação repetida (também chamada de supergemelaridade) de um ovo único. Inversamente, gêmeos trizigóticos são desenvolvidos pela fertilização individual de dois ovos expelidos simultaneamente. Os trigêmeos também podem ser produzidos pela germinação de dois ovos e a eliminação de um dos quatro embriões resultantes. De maneira similar, quadrigêmeos podem ser monozigóticos, dizigóticos pareados ou quadrizigóticos (i.e., eles podem se originar a partir de um de quatro ovos).

Os gêmeos monoamnióticos são a forma mais rara de gêmeos monozigóticos, com uma incidência de cerca de 1:10.000 gestações (1 a 5% das gestações monozigóticas). A mortalidade perinatal é muito mais alta do que aquela de gêmeos monozigóticos (23%) em sua maioria devido ao entrelaçamento do cordão como resultado da ausência de uma membrana divisora.

1. Placenta e cordão — A placenta e as membranas dos gêmeos monozigóticos variam (Fig. 17-1), dependendo do tempo da divisão inicial do disco embrionário. As variações são observadas abaixo:

1. A divisão anterior ao estágio de mórula e diferenciação do trofoblasto (dia 3) resulta em placentas separadas ou fundidas, dois córions e dois âmnios (dicoriônico/diamniótico) (Este processo se assemelha em muito à gemelaridade dizigótica e é responsável por quase um terço da gemelaridade monozigótica). Isso é clinicamente relevante uma vez que os gêmeos dicoriônicos têm uma taxa muito mais baixa de complicações.
2. A divisão após a diferenciação do trofoblasto, mas antes da formação do âmnio (dias 4 a 8) produz uma placenta única,

um córion comum e dois âmnios (monocoriônico/diamniótico). (Isso é responsável por cerca de dois terços da gemelaridade monozigótica.)

3. A divisão após a diferenciação do âmnio (dias 8 a 13) resulta em placenta única, um córion (comum) e um âmnio (comum) (monocoriônico/monoamniótico). Isso é raro.
4. A divisão posterior ao dia 15 pode resultar em gemelaridade incompleta. Um pouco antes desse momento (dias 13 a 15), a divisão pode resultar em gêmeos unidos.

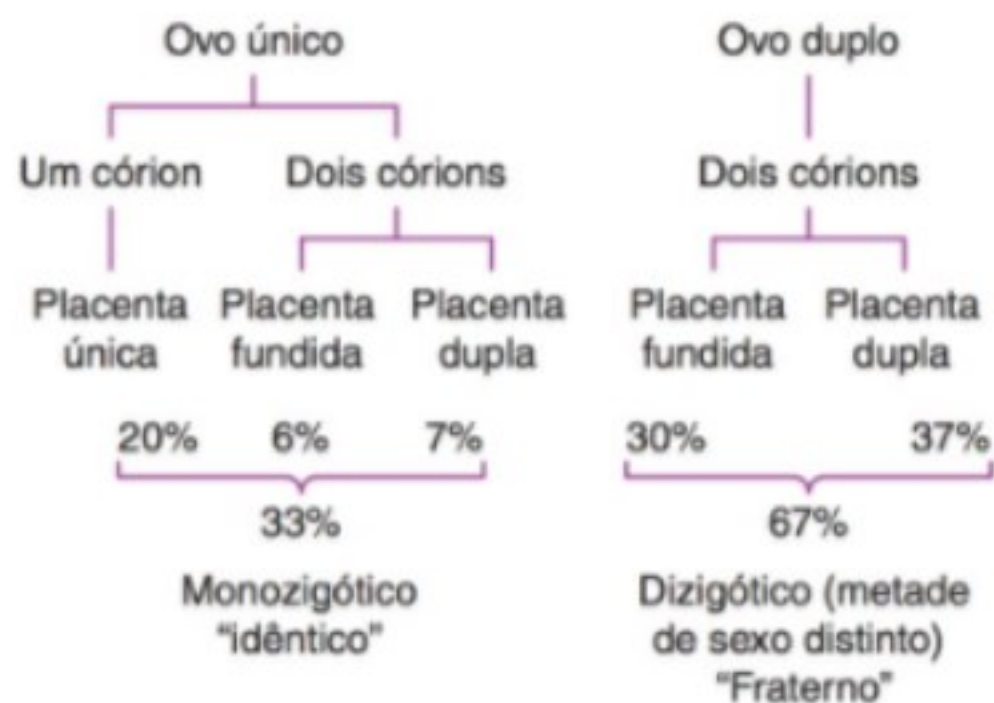
No parto, o septo em forma de T membranoso ou membrana divisora da placenta entre os gêmeos deve ser inspecionado e seccionado para evidência do provável tipo de gemelaridade (Fig. 17-2). Gêmeos monocoriônicos, diamnióticos mais comumente têm septo transparente (menor que 2 mm) composto apenas de duas membranas amnióticas (sem córion e sem decídua). Gêmeos dicoriônicos, diamnióticos quase sempre têm um septo opaco (espesso) composto de dois córions, dois âmnios e decídua interveniente.

Uma placenta monocoriônica pode ser identificada desnudando o âmnio ou âmnios de modo a revelar um córion único sobre uma placenta comum. Em praticamente todos os casos de placenta monocoriônica, as comunicações vasculares entre as duas partes da placenta podem ser identificadas por uma dissecação cuidadosa ou injeção. Em contraste, as placentas dicoriônicas (de gemelaridade dizigótica) apenas raramente têm anastomose entre os vasos sanguíneos fetais. Todas as gestações gemelares são mandadas para exame patológico de modo a confirmar a corionicidade.

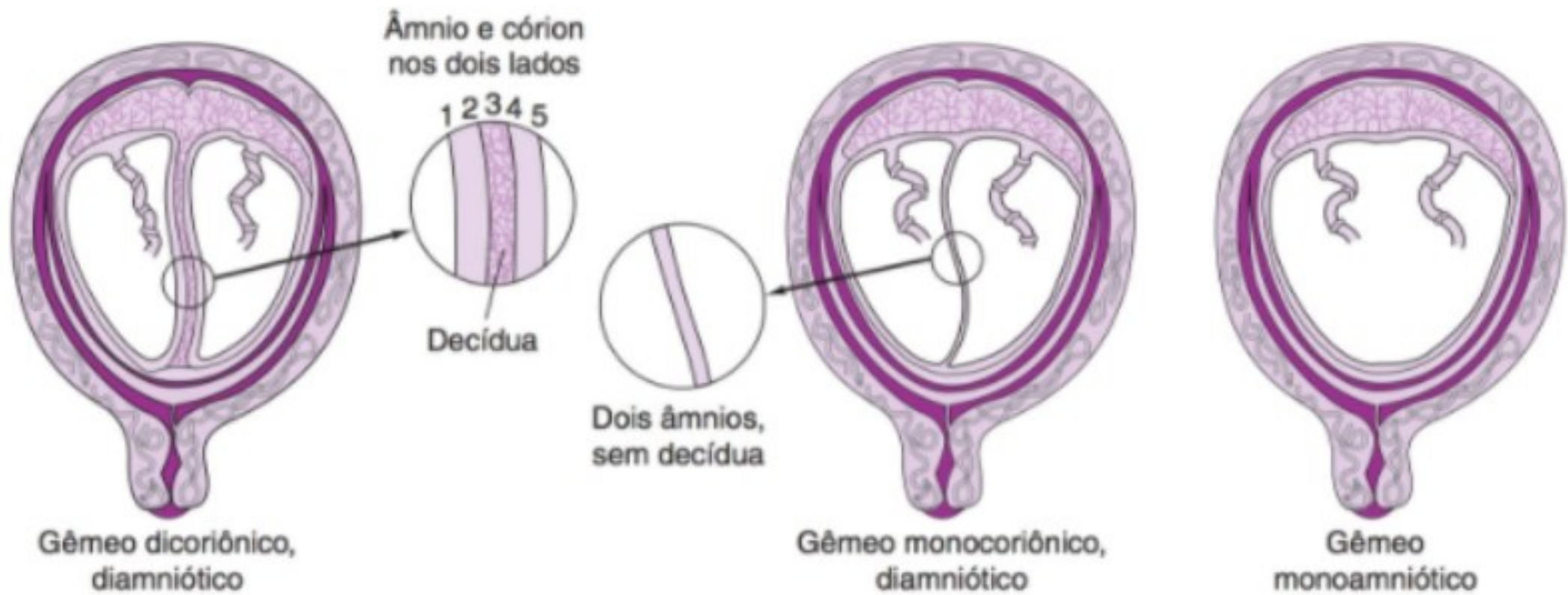
O exame da placenta e da membrana é um correto indicador da zigosidade em gêmeos com placentas monocoriônicas porque estas são sempre monozigóticas. Em geral, aproximadamente 1% dos gêmeos são monoamnióticos e estes também são monozigóticos. A determinação da zigosidade é clinicamente significativa no caso do transplante de órgãos entre gêmeos ser necessário mais tarde na vida, bem como para avaliar riscos obstétricos. Os gêmeos monozigóticos raramente podem ser discordantes para o sexo fenotípico quando um gêmeo é fenotipicamente do sexo feminino devido à síndrome de Turner (45,XO) e seu irmão é do sexo masculino (46,XY).

A placentação monocoriônica está associada com mais processos de doença como resultado de problemas placentários vasculares. Iniquidades da circulação placentária em uma área (inserção marginal, infarto parcial ou afinamento) podem levar à discordância de crescimento entre os gêmeos. Devido a anastomoses vasculares na placentação monocoriônica, a redução multifetal padrão usando cloreto de potássio intratorácico só pode ser realizada com placentação dicoriônica.

O problema mais sério com as placentas monocoriônicas é o desvio local de sangue — também chamado **síndrome da transfusão feto-fetal**. Este problema afeta aproximadamente 15% das gestações gemelares monocoriônicas e ocorre devido às anastomoses vasculares em cada gêmeo que são estabelecidas cedo na vida embrionária. As possíveis comunicações são artéria com artéria, veia com veia e a combinação destas. A comunicação artéria com veia é a mais séria; ela tem a maior probabilidade de causar transfusão feto-fetal. Em casos não compensados, os gêmeos, embora geneticamente idênticos, diferem grandemente em tamanho



▲ **Figura 17-1** Variações placentárias em gêmeos (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics and Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange, 1983).



▲ **Figura 17-2** Membranas coriônicas e amnióticas dos gêmeos (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics and Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange; 1983).

e aparência. O gêmeo receptor é pletórico, edematoso e hipertenso. Há probabilidade de ascite e icterícia nuclear. O coração, o fígado e os rins são alargados (hipertrofia glomerulotubária). O polidrâmnio segue a poliúria fetal. Embora corado e aparentemente saudável, o gêmeo receptor com hipervolemia pode morrer de insuficiência cardíaca durante as primeiras 24 horas de vida após o nascimento. O gêmeo doador é pequeno, pálido e desidratado (proveniente da restrição de crescimento, má nutrição e hipovolemia). O oligo-hidrâmnio pode estar presente. Anemia grave, devido à perda sanguínea crônica para o outro gêmeo, pode levar à hidropsia e à insuficiência cardíaca.

A inserção velamentosa do cordão ocorre em cerca de 7% dos gêmeos, mas em apenas 1% dos fetos únicos. Há um aumento correspondente nos potencialmente catastróficos vasa prévia. A incidência de cordão de dois vasos (artéria umbilical simples) é 4 a 5 vezes mais alta em gêmeos monozigóticos do que em fetos únicos.

Gêmeos monocoriónicos, monoamnióticos (1:100 séries de gêmeos) têm uma probabilidade superior a 90% de sobrevivência devido ao alargamento do cordão que compromete o fluxo sanguíneo fetal-placentário. Outras complicações comuns são anomalias congênitas em 26% dos gêmeos monoamnióticos e pesos no nascimento discordantes, primariamente devido à síndrome de transfusão feto-fetal. Alguns autores defendem a cesariana planejada em 32 a 34 semanas em uma tentativa de prevenir a morte *in utero* devido a acidentes com o cordão, bem como o monitoramento fetal externo contínuo a partir de 27 semanas até o parto.

2. O feto — Existem vários achados fetais incomuns que podem ser observados no cenário da gemelaridade monozigótica. Gêmeos unidos resultam da segmentação incompleta de um ovo único fertilizado entre o 13º e o 14º dias; se a clivagem for posteriormente postergada, a gemelaridade incompleta (i.e., duas cabeças, um corpo) pode ocorrer. Anormalidades menores também são observadas, mas estas ocorrem sem relação com os sistemas de órgãos específicos. Os gêmeos unidos são descritos pelo local da união: pigópago (no sacro); toracópago (no tórax); craniópago (nas cabeças) e onfalópago (na parede abdominal).

Curiosamente, os gêmeos unidos geralmente são mulheres. Vários gêmeos unidos sobreviveram à separação.

Um gêmeo acárdico é um feto monozigótico parasítico sem um coração. Considera-se que ele se desenvolveu a partir da circulação invertida, perfurado por uma anastomose arterial-arterial e uma anastomose venosa-venosa. Isso representa a síndrome da perfusão arterial invertida no gêmeo (TRAP). O gêmeo doador por outro lado normal corre risco de hipertrofia e insuficiência cardíaca e tem uma taxa de mortalidade de 35%. Vários métodos de oclusão do cordão estão sendo estudados enquanto terapia *in utero*.

B. Gestação múltipla dizigótica

Gêmeos dizigóticos ("gêmeos fraternos") são produzidos a partir de óvulos separadamente fertilizados. Eles têm apenas a mesma aparência de irmãos ou irmãs e podem ou não ter o mesmo tipo sanguíneo. As diferenças significativas geralmente podem ser identificadas com o passar do tempo. Um pouco mais de 30% dos gêmeos é monozigótico; quase 70% é dizigótico. Os gêmeos de diferentes sexos são sempre dizigóticos (fraternos). Os gêmeos do mesmo sexo podem ser monozigóticos ou dizigóticos. Embora o monozigotismo seja aleatório — i.e., ele não se encaixa em qualquer padrão genético discernível — o dizigotismo tem determinantes hereditários.

Na América do Norte, a gemelaridade dizigótica ocorre em cerca de uma em 83 concepções, e trigêmeos ocorrem em cerca de uma em 8.000 concepções. Uma aproximação tradicional da incidência de gestações múltiplas espontâneas é a seguinte:

Gêmeos	1:80
Trigêmeos	$1:80^2 = 1:64.000$
Quadrigêmeos	$1:80^3 = 1:512.000$

Cerca de 75% dos gêmeos dizigóticos são do mesmo sexo. Muitos fatores influenciam a gemelaridade dizigótica, incluindo idade e etnia. A raça é um fator, com as gestações múltiplas sendo mais comuns nos negros, menos comuns em asiáticos e de ocorrência intermediária nos brancos. A incidência de gemelaridade

dizigótica espontânea varia de 1,3 em 1.000 no Japão para 49 em 1.000 na Nigéria ocidental. A taxa nos Estados Unidos é de cerca de 12 em 1.000. A gemelaridade espontânea aumenta com o avanço da idade materna. O uso disseminado de TRA tem aumentado a frequência de gêmeos dizigóticos com um efeito mínimo sobre a incidência de gêmeos monozigóticos.

A gemelaridade monozigótica é mais comum entre mulheres que engravidam logo após interromperem a contracepção oral de uso prolongado. Isso pode ser um reflexo da alta secreção de gonadotrofina de "rebote". A indução da ovulação em pacientes previamente inférteis tem resultado em muitas gestações múltiplas — mesmo com a gestação de séptuplos e óctuplos. O citrato de clomifeno análogo ao estrogênio aumenta a incidência de gestação dizigótica em cerca de 5 a 10%.

Clinicamente, a zigosidade não pode ser determinada de modo pré-natal, assim a corionicidade observada na ultrassonografia é um marcador útil suplente para a estratificação do risco perinatal, com os riscos aumentados associados com a monocorionicidade.

► Prevenção

A. Gestações múltiplas

Embora os agentes de indução da ovulação resultem em menos gestações múltiplas quando usados por especialistas, mesmo com os melhores profissionais, é inevitável a ocorrência de algumas gestações múltiplas. Por exemplo, a indução da ovulação múltipla com citrato de clomifeno aumenta a taxa de gestação dizigótica acima de 5 a 10%.

Com muitas formas de TRA (p.ex., indução da ovulação, fertilização *in vitro*), as gestações múltiplas iatrogênicas ocorrem regularmente, nas quais o número de fetos é tão grande que eles podem excluir qualquer um que esteja sendo carregado até o ponto da viabilidade. Quando isso ocorre, muitas autoridades recomendam a redução da gestação multifetal com a injeção intracardiaca transabdominal de cloreto de potássio. Esforços estão no momento sendo empregados para recomendar a limitação do número transferido de embriões; a legislação para isso tem sido promulgada no Reino Unido. A Sociedade Americana para Medicina Reprodutiva está agora recomendando a transferência de apenas um embrião em candidatas com bom prognóstico.

► Achados clínicos

Com a pronta disponibilidade da ultrassonografia, é raro que as gestações múltiplas passem despercebidas durante a gravidez. O diagnóstico inicial facilita o cuidado pré-natal apropriado.

A. Sinais e sintomas

Todos os aborrecimentos comuns da gravidez são mais problemáticos nas gestações múltiplas. Os efeitos da gestação múltipla sobre a paciente incluem pressão precoce e mais séria na pelve, náusea, dor nas costas, varicosidades, constipação, hemorroidas, distensão abdominal e dificuldade em respirar. Uma "gravidez grande" pode ser indicativa de gemelaridade (útero distendido). A atividade fetal é maior e mais persistente nos gêmeos do que na gravidez de apenas um bebê.

A consideração da gestação múltipla é essencial para o diagnóstico inicial. Se presumirmos que todas as gestações são múltiplas até provar-se o contrário, o exame físico isolado identificará a maioria dos casos de gemelaridade antes do segundo trimestre. Na verdade, o diagnóstico de gemelaridade é possível em mais de 75% dos casos por meio do exame físico. Os seguintes sinais devem alertar o médico sobre a possibilidade ou presença definitiva de gestação múltipla:

1. Útero maior do que o esperado (maior de 4 cm) para a data.
2. Ganho de peso materno excessivo que não é explicado por edema ou obesidade.
3. Poli-hidrânio, manifestado pelo tamanho uterino fora da proporção para a duração calculada da gestação, é quase sempre 10 vezes mais comum na gestação múltipla.
4. História de reprodução assistida.
5. Valores de α -fetoproteína de soro materno (MSAFP) elevados (ver seção seguinte, Achados Laboratoriais).
6. Contorno ou balotamento de mais de um feto.
7. Multiplicidade das partes menores.
8. Registro simultâneo de diferentes frequências cardíacas fetais, cada uma assíncrona com a pulsação da mãe e com a outra e variando em pelo menos 8 batimentos/min (a frequência cardíaca fetal pode ser acelerada por meio da pressão ou deslocamento).
9. Palpação de um ou mais fetos no fundo após o parto de apenas um bebê.

Algumas das complicações comuns no início da gravidez podem também ocorrer como resultado da gestação múltipla. Por exemplo, o sangramento materno no primeiro trimestre pode indicar ameaça de aborto ou aborto espontâneo; contudo, o feto morto pode ser um dos gêmeos, como demonstrado pela ultrassonografia em tempo real (um saco amniótico anecoico ou hipoeico e um saco normal). No segundo e terceiro trimestres, a morte de um feto em uma gestação múltipla raramente pode desencadear a coagulação intravascular disseminada (CIVD), como pode ocorrer em uma morte intrauterina de um feto único. Essa complicação teórica é tão rara que o rastreamento da CIVD não é mais realizado.

B. Achados laboratoriais

A maior parte das gestações múltiplas é atualmente identificada usando rastreamento para MSAFP ou ultrassonografia de rotina. Na verdade, a identificação da gestação múltipla é tão importante para a instituição de cuidado apropriado que muitas autoridades recomendam o exame de ultrassonografia de rotina para a confirmação inicial da idade gestacional e então novamente em 18 a 20 semanas. A ultrassonografia de primeiro trimestre é ainda mais útil para determinação da corionicidade e está se tornando padrão de cuidado, em especial desde que muitas pacientes se passaram a se submeter à ultrassonografia de primeiro trimestre para rastreamento da translucência nuchal (TN). De maneira interessante, as medidas da TN são similares para um determinado comprimento craniocaudal independentemente se a gestação é de apenas um bebê, gemelar ou múltipla de ordem mais alta.

Os valores de hematócrito e hemoglobina materna e a contagem de hemácias ficam, em geral, consideravelmente reduzidos, em relação direta com o aumento do volume sanguíneo. Na verdade, a anemia normocítica hipocrômica materna é quase universal, porque a demanda fetal por ferro aumenta acima da capacidade materna de assimilar ferro no segundo trimestre.

C. Achados de ultrassonografia

A ultrassonografia é a modalidade de imagem preferida para o diagnóstico de gestação múltipla e é potencialmente capaz de realizar a diferenciação da gestação múltipla tão cedo quanto 4 a 5 semanas (por sonda endovaginal). A dicorionicidade é sugerida por fetos de diferentes gêneros, placentas separadas, uma membrana divisora grossa (mais de 2 mm) ou um *"twin peak sign"* no qual a membrana se insere dentro de duas placentas fundidas. Na ausência destes achados, a monocorionicidade é provável, em particular se os gêmeos forem espontaneamente concebidos. Um exame de terceiro trimestres é altamente recomendado, uma vez que o diagnóstico definitivo de corionicidade pode não ser possível com os exames de segundo e terceiro trimestres. Ver Capítulo 11, sobre imagem na gravidez, para mais detalhes.

► Diagnóstico diferencial

A gravidez múltipla deve ser distinguida das condições a seguir.

A. Gravidez de feto único

Datas imprecisas podem dar a falsa impressão da duração da gravidez e o feto pode ser maior do que o esperado.

B. Poli-hidrânio

A gravidez de feto único ou gemelar pode estar associada ao acúmulo excessivo de líquido.

C. Mola hidatidiforme

Embora geralmente de fácil distinção da gestação múltipla, esta complicação deve ser considerada no diagnóstico precoce na gravidez.

D. Tumores abdominais complicando a gravidez

Tumores fibroides do útero, quando presentes em grande número, são prontamente identificados. Os tumores ovarianos são geralmente simples, discretos e mais difíceis de diagnosticar. Uma bexiga distendida ou um reto pleno podem elevar o útero grávido.

E. Gestação gemelar complicada

Se um gêmeo dizigótico morre no início da gravidez e o outro vive, o feto morto pode se tornar achatado e mumificado (feto papiráceo; ver seção anterior sobre fatores patológicos fetais). A sua porção de uma placenta fundida será pálida e atrofica, mas os resquícios de dois sacos e dois cordões podem ser encontrados. Se um gêmeo morre no final da gravidez, persistirá um

alargamento considerável do útero, embora os achados na palpação possam ser incomuns e apenas um batimento cardíaco fetal seja ouvido. A ultrassonografia pode confirmar o diagnóstico.

► Complicações

A. Materna

Uma gestante com uma gestação múltipla tem cerca de cinco vezes mais probabilidade de ter um curso mórbido (febril, complicado) do que uma paciente normal da mesma paridade com um único feto.

As gestações múltiplas estão associadas com aumento na incidência de anemia materna, infecção do trato urinário, pré-eclâmpsia-eclâmpsia, hemorragia (antes, durante e depois do parto) e atonia uterina. Embora o volume sanguíneo esteja aumentado nas gestações múltiplas, a anemia materna muitas vezes se desenvolve devido à demanda maior de ferro por parte do feto. Contudo, anemia prévia, alimentação inadequada e má absorção podem preceder ou compor a deficiência de ferro durante a gestação múltipla. A anemia normocítica hipocrômica é 2 a 3 vezes mais comum na gestação múltipla do que na gestação de feto único. A infecção do trato urinário é pelo menos duas vezes mais frequente na gestação múltipla do que na gestação de feto único devido ao aumento da dilatação ureteral secundário à progesterona sérica mais alta e à pressão uterina sobre o útero. A pré-eclâmpsia-eclâmpsia ocorre cerca de três vezes mais na gestação múltipla do que na gestação de feto único.

Além disso, o volume respiratório corrente é aumentado, mas a mulher grávida de gêmeos muitas vezes fica "sem ar" (possivelmente devido ao aumento nos níveis de progesterona). A distensão uterina acentuada e a pressão aumentada sobre as vísceras adjacentes e a vasculatura pélvica são típicas da gestação múltipla. Cistos teca-luteínicos e mesmo ascite podem ser observados como resultado de níveis anormalmente altos de gonadotrofina coriônica nas gestações múltiplas ocasionais. Os sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, renal e musculoesquelético materno estão especialmente sujeitos ao estresse na gestação múltipla, combinado com maiores requerimentos nutricionais materno-fetais.

A placenta prévia se desenvolve com mais frequência devido ao tamanho grande da placenta ou placentas. A placenta prévia pode ser responsável por sangramento anteparto, má apresentação, ou não comprometimento do primeiro feto. Uma placenta grande (ou placentas) e possivelmente cicatrização do fundo ou tumor podem levar à baixa implantação da placenta. O descolamento prematuro da placenta pode ocorrer no anteparto, talvez em associação com pré-eclâmpsia-eclâmpsia ou com ruptura das membranas do gêmeo A e o início de fortes contrações uterinas ou após o parto do primeiro gêmeo. A tração descuidada sobre o primeiro cordão pode estimular a separação parcial inicial da placenta.

Uma parede uterina afinada, secundária aos conteúdos uterinos anormalmente grandes, está associada a contrações uterinas hipotônicas e a um estágio de trabalho de parto latente mais longo. Contudo, o trabalho de parto prolongado é incomum na gestação múltipla porque a ruptura das membranas geralmente é seguida por melhoras no padrão de contração uterina. A hemorragia é cerca de cinco vezes mais frequente nas gestações múltiplas do que nas gestações de feto único. A atonia uterina muitas vezes é acompanhada de perda sanguínea excessiva no pós-parto

devido à incapacidade do útero superdistendido de contrair-se bem e permanecer contraído após o parto.

A intervenção operatória é mais provável na gestação múltipla devido ao aumento no risco de problemas obstétricos como má apresentação, prolapso do cordão e aflição fetal.

Os testes de tolerância à glicose demonstram que as taxas de diabetes melito gestacional e hipoglicemia gestacional são muito mais altas na gestação múltipla comparadas com achados na gestação de feto único. Isso não é surpreendente dada a origem placentária do lactogênio placentário humano, o qual causa resistência à insulina.

B. Fetal

As taxas de mortalidade e morbidade perinatais são aumentadas na gestação múltipla, principalmente devido ao parto pré-termo e suas complicações (i.e., trauma ou asfixia). A incidência de aborto espontâneo de pelo menos um de vários fetos é aumentada na gestação múltipla. A natimortalidade ocorre duas vezes mais entre gêmeos do que entre feto único. As causas comuns da morte fetal são anomalias do desenvolvimento, restrição de crescimento fetal, compressão do cordão ou distúrbios placentários. Em geral, quanto mais alto o número de fetos, maior é o risco de restrição de crescimento fetal.

As gestações monocoriônicas gemelares têm um risco substancialmente aumentado de morte quando comparadas com suas partes contrárias dicoriônicas, devido às anastomoses vasculares quase sempre presentes que podem causar a síndrome da transfusão feto-fetal ou hemorragia feto-fetal aguda após a morte intrauterina de um gêmeo. O maior perigo proveniente da compressão do cordão é o entrelaçamento do cordão de gêmeos monozigóticos com apenas um saco amniótico. O número de mortes de gêmeos monozigóticos é quase o dobro do número de dizigóticos no período perinatal. A contração é ainda maior para trigêmeos, quadrigêmeos e gestações de ordem mais alta. Ainda assim, o parto pré-termo e as complicações intraparto são as causas mais comuns de perda fetal e morbidade na gestação múltipla.

A ruptura prematura das membranas pré-termo e trabalho de parto e parto pré-termo, muitas vezes com uma longa fase prodromal, são ocorrências comuns na gestação múltipla. A idade gestacional média no parto é de 36 a 37 semanas para gêmeos, 33 semanas para trigêmeos e 31 semanas para quadrigêmeos. Os esforços para reduzir a incidência de prematuridade têm sido, até agora, em grande parte, malsucedidos. Igualmente com grande frequência, o parto pré-termo é ocasionado pela ruptura prematura das membranas, que ocorre em cerca de 25% com gêmeos, 50% com trigêmeos e 75% com quadrigêmeos. A frequência do parto antes da 36ª semana nas gestações gemelares é o dobro das gestações de feto único. A lesão intracraniana é mais comum em bebês prematuros, mesmo naqueles nascidos espontaneamente. Um aumento no risco de paralisia cerebral é encontrado em gêmeos, especialmente naqueles bebês com peso muito baixo no nascimento e também nos gêmeos unidos de fetos que morreram *in utero*.

O prolapso do cordão ocorre cinco vezes mais na gestação múltipla do que na de feto único. O descolamento prematuro da placenta antes do parto do segundo gêmeo pode causar morte do segundo gêmeo por hipoxia. Quando existem duas placentas separadas, uma delas pode dar à luz imediatamente após o

primeiro gêmeo. Embora o segundo gêmeo possa não estar comprometido, é melhor prosseguir com o seu parto, para proteção e manutenção do sangue materno.

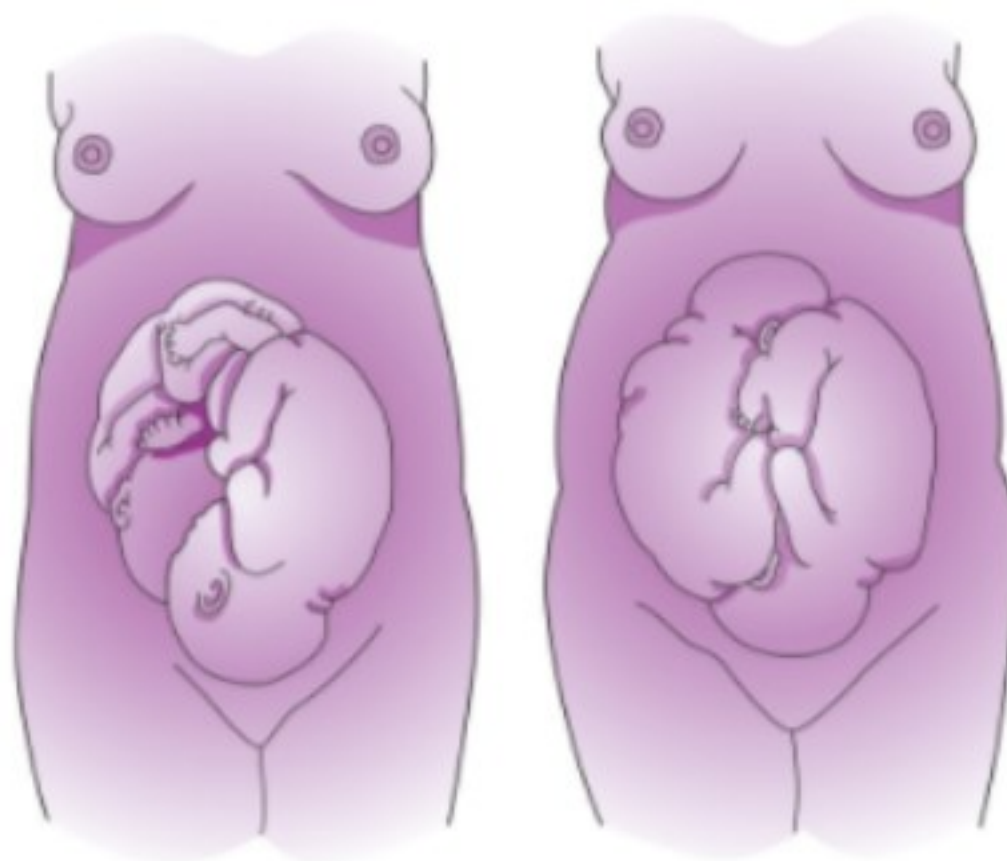
Malformações estruturais fetais sérias estão presentes em aproximadamente 2% dos gêmeos, comparado com 1% dos fetos únicos, enquanto malformações menores são encontradas em 4% dos gêmeos comparadas com cerca de 2,5% para os fetos únicos. Gêmeos monozigóticos correm um risco mais alto do que os gêmeos dizigóticos.

A má apresentação fetal é mais comum nas gestações múltiplas. Os dois gêmeos nascem com apresentação cefálica em quase 50% dos casos. A apresentação do gêmeo A será cefálica e do gêmeo B será pélvica em um pouco mais de 33% dos casos (Fig. 17-3). Os dois fetos terão apresentações pélvicas em 10% e quase muitos destes terão apresentação transversa de um só bebê (ou gêmeos). Aproximadamente 70% dos primeiros gêmeos têm apresentação cefálica. A apresentação pélvica ocorre em ligeiramente mais de 25%. Em geral, a apresentação não cefálica ocorre 10 vezes mais na gestação múltipla do que na gestação de feto único.

► Tratamento

A. Diagnóstico pré-natal

As indicações comuns para diagnóstico e aconselhamento pré-natal na gestação de feto único também se aplicam a gestações gemelares e de ordem mais alta. Como a incidência de gestação gemelar aumenta com a idade materna, as mulheres com gestações múltiplas são muitas vezes candidatas para o diagnóstico genético pré-natal. Como há aumento no risco de aneuploidia, alguns centros oferecem teste invasivo a todas as pacientes com gestações múltiplas que terão mais de 33 anos do momento do parto. Agora que a maioria das pacientes tem rastreamento pré-natal com ultrassonografia e/ou teste sérico materno, o papel da idade está se tornando menos importante para a estratificação do risco de aneuploidia. O aconselhamento genético deve deixar



▲ **Figura 17-3** **Esquerda:** Os dois gêmeos com apresentação cefálica. **Direita:** Uma apresentação cefálica e uma apresentação pélvica (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA, Lange; 1983).

bem claro à paciente a necessidade de obter uma amostra de cada feto, o risco de uma anormalidade cromossômica, as complicações potenciais do procedimento, a possibilidade de resultados discordantes e as preocupações éticas e técnicas quando um feto é considerado anormal.

Nas gestações gemelares não acompanhadas por defeitos do tubo neural, o nível de MSAFP médio será de 2,5 vezes o do nível médio para gestações de feto único em 14 a 20 semanas de gestação. Os níveis em trigêmeos e quadrigêmeos são 3 e 4 vezes mais altos, respectivamente. Um valor maior do que 4,5 vezes a média é considerado anormal para gestações gemelares e requer ultrassonografia específica e possível amniocentese para a determinação de α -fetoproteína e acetilcolinesterase do líquido amniótico. O exame sérico é menos efetivo nas gestações múltiplas, com este procedimento detectando apenas 47% das gestações com síndrome de Down. O rastreamento da TN com marcadores séricos de primeiro trimestre pode detectar cerca de 70% dos fetos com síndrome de Down nas gestações gemelares, com algum benefício acrescido à incorporação dos marcadores de segundo trimestre.

A amniocentese e a amostra de vilo coriônico podem com segurança ser executados nas gestações múltiplas em centros capacitados. A documentação cuidadosa da localização dos fetos e da membrana que separa os sacos é importante em caso de haver discordância para aneuploidia. O término seletivo de um feto com aneuploidia pode ser feito via injeção intracardíaca de cloreto de potássio orientada por ultrassonografia. A gestação pode então prosseguir carregando apenas o gêmeo normal. A redução multifetal pode ser feita para diminuir o risco de séria morbidade e mortalidade perinatal associada ao parto pré-termo pela redução do número de fetos de três ou mais para gêmeos ou até mesmo para apenas um bebê.

B. Manejo anteparto

Para prevenir as complicações da gestação múltipla, é imperioso fazer o diagnóstico o mais cedo possível na gravidez. Posteriormente na gestação, a ultrassonografia é útil para monitorar o crescimento dos fetos e para detectar anomalias estruturais. Recomenda-se a realização de exames do crescimento de rotina em gêmeos a cada quatro semanas no terceiro trimestre, ou com mais frequência se houver detecção de restrição de crescimento. O teste anteparto é rotineiramente executado em gêmeos com suspeita de restrição de crescimento intrauterino ou discordância de crescimento, mas não é universalmente realizado em gêmeos sem complicações de crescimento normal.

O aumento do cuidado antenatal ajuda na melhora do desfecho. As técnicas mais comumente usadas são suplementação de ferro e cálcio, administração de vitamina e ácido fólico (em uma tentativa de evitar a anemia), uma alimentação rica em proteínas e mais ganho de peso que o normal (peso ideal para a altura mais 15,8 a 20,4 kg). A suplementação com magnésio, zinco e ácidos graxos essenciais também foi recomendada.

Não há evidência suficiente para sugerir uma política de hospitalização de rotina para o repouso no leito na gestação múltipla porque não há evidência de nenhuma redução no risco de parto pré-termo ou morte perinatal. Não há igualmente evidência de que a cerclagem profilática melhore o desfecho. Consultas antenatais mais frequentes são agendadas e várias autoridades

recomendam acompanhamento próximo do comprimento cervical por ultrassonografia. A terapia inicial e imediata para quaisquer complicações (p.ex., infecções vaginais, pré-eclâmpsia) devem ser instituídas, tendo em mente que a pré-eclâmpsia-eclâmpsia é uma complicação comum da gestação múltipla.

Os fármacos tocolíticos podem ser usados para suprimir o trabalho de parto prematuro e a gestação estendida em 48 horas de modo que os efeitos dos esteroides possam ser percebidos. Não há evidência de que a tocolise oral ou intravenosa de longa duração melhore o desfecho; contudo, isso ainda é comumente praticado em uma extensão. A maioria das autoridades recomenda iniciar com sulfato de magnésio intravenoso. Se a terbutalina for usada, um monitoramento próximo para edema pulmonar deve ser mantido, porque esta complicação é muito mais provável com a administração de agentes β -miméticos na gestação múltipla. Também, a indometacina é um tocolítico extremamente efetivo no segundo e no início do terceiro trimestres, mas pode influenciar a constrição do canal arterial fetal e diminuir o volume de líquido amniótico, complicações que parecem ser dependentes da idade gestacional, então ela não deve ser usada após 32 semanas de gestação. A fibronectina fetal pode ser útil, particularmente quando negativa, para determinar o nível da agressividade da tocolise.

O desfecho neonatal é muito dependente da idade gestacional no parto. Em geral, as taxas de morbidade e mortalidade são similares para gêmeos e fetos únicos de idades gestacionais equivalentes. Os avanços no cuidado neonatal intensivo têm tornado a sobrevivência possível mesmo em apenas 23 semanas de gestação, embora geralmente com considerável morbidade, incluindo, mas não limitado a, hemorragia intraventricular, doença pulmonar crônica e enterocolite necrosante. Como a sobrevivência intacta é muito mais provável após 32 a 34 semanas, é desejável prolongar a gestação, quando possível, até pelo menos este ponto. O adágio “um dia no útero poupa dois dias de cuidado intensivo” se aplica aos custos econômicos, bem como aos emocionais de cuidado de bebês prematuros. Para a gestação gemelar diamniótica dicoriônica que por sua vez não tem complicações, estudos recentes têm descoberto que a morbidade neonatal é reduzida quando o parto ocorre por volta de 38 semanas, assim o parto rotineiro neste momento é recomendado, por indução de trabalho de parto ou cesariana, se indicado.

O tratamento ideal para a síndrome da transfusão feto-fetal *in utero* permanece controverso. A terapia a *laser* para a ablação de vasos placentários anastomóticos está disponível em vários centros ao redor dos Estados Unidos e mostra melhora na sobrevivência a curto prazo quando comparada ao manejo expectante e amniorredução em série. Os resultados de desenvolvimento neural em dois anos também melhoram em pacientes tratadas com *laser*. Após o parto, a terapia para a síndrome da transfusão feto-fetal inclui reposição do sangue no gêmeo doador para corrigir o desequilíbrio hídrico e de eletrólito. No gêmeo receptor, a flebotomia pode ser necessária até a pressão venosa normal ser restabelecida. Muitas vezes, outra terapia para a insuficiência cardíaca (p.ex., digoxina) se faz necessária.

C. Trabalho de parto e parto

Todas as pacientes que carregam uma gestação múltipla devem dar à luz em um hospital bem equipado com acompanhamento

de um médico experiente que possua a assistência adequada. É desejável ter a presença de um pediatra (ou neonatologista). O parto deve ser realizado na sala de operação para o caso da necessidade de cesariana de emergência para o gêmeo B. Uma epidural inicial é recomendada; em caso de cesariana de emergência, a anestesia já é estabelecida e a anestesia geral pode ser, em geral, evitada. Prematuridade, trauma do parto manipulativo e asfixia associada são as principais causas evitáveis de morbidade e mortalidade em gêmeos, especialmente no segundo gêmeo.

A admissão da paciente no hospital no primeiro sinal ou suspeita de trabalho de parto ou trabalho de parto pré-termo, se houver vazamento de líquido amniótico ou ocorrência de sangramento significativo, é aconselhável. Nós instruímos as pacientes a encaminharem-se a um hospital na ocorrência de mais de 4 contrações por hora a menos de 34 semanas de gestação. Uma avaliação por ultrassonografia deve ser feita para determinar a apresentação de cada feto e seu peso fetal estimado. O monitoramento eletrônico contínuo da frequência cardíaca fetal é recomendado como rotina. O trabalho de parto deve ser conduzido de modo que a cesariana imediata possa ser feita, se necessário. Uma equipe de enfermagem pediátrica para cada bebê além de profissionais de obstetrícia e anestesia devem estar presentes. Deve-se inserir uma linha intravenosa e mandar uma amostra sanguínea para tipo, rastreamento de anticorpos e hemograma completo.

Se os dois gêmeos mostrarem sinais de comprometimento persistente, deve-se prosseguir de imediato com a cesariana. Outras indicações para a cesariana primária incluem (mas não estão limitadas a) má apresentação, gêmeos monoamnióticos, disparidade grosseira no tamanho fetal e placenta prévia. Nos Estados Unidos, todas as gestações múltiplas de ordem mais alta são feitas por cesariana.

Em uma mulher com uma cicatriz prévia de cesárea no segmento inferior, a literatura limitada sugere que o parto de gêmeos não exige uma cesariana repetida na ausência de outras complicações. Concomitante com as taxas crescentes de cesariana eletiva e não eletiva, a cesariana por solicitação da paciente está se tornando mais comum. Além disso, um menor treinamento no parto vaginal de apresentação pélvica pode diminuir o conforto do médico com a extração pélvica de um segundo gêmeo.

O manejo de gêmeos que são candidatos para o parto vaginal pode prosseguir como realçado abaixo. As apresentações de gêmeos intraparto podem ser classificadas da seguinte maneira: (1) gêmeo A e gêmeo B cefálica (ligeiramente mais de 40% de todos os gêmeos); (2) gêmeo A de vértice e gêmeo B não cefálica (quase 40%) e (3) gêmeo A não cefálica e gêmeo B cefálica, pélvica ou transversa (cerca de 20%).

O manejo intraparto atual de gêmeos é o seguinte. Para apresentações cefálica-cefálica no trabalho de parto (categoria 1 acima), o parto vaginal dos dois gêmeos pode ser escolhido na ausência de indicações-padrão para parto de cesariana. É claro que se os dois gêmeos desenvolverem sofrimento fetal, a cesariana deve ser realizada. Os gêmeos da categoria 2, cada um com mais de 32 semanas e pesando mais de 1.500 a 2.000 g, podem geralmente ser manejados com sucesso pelo parto vaginal de ambos. Isso é geralmente realizado pela extração pélvica total do gêmeo B imediatamente após o parto do gêmeo A, se a paciente tiver dado consentimento para este procedimento. A versão cefálica externa do gêmeo B também foi descrita. Enquanto a

versão externa foi previamente recomendada para conversão do gêmeo B de pélvica para cefálica, agora a maioria dos operadores realiza parto vaginal para os segundos gêmeos pela extração pélvica completa. Quando o gêmeo A ou os dois gêmeos são não cefálicos (categoria 3), a cesariana primária deve ser feita. Isso é algumas vezes recomendado em casos de gêmeo B não cefálico em que o peso fetal estimado é muito superior ao do gêmeo A. O aparelho de ultrassonografia deve estar na sala de operação para confirmar a apresentação do gêmeo B após o parto do gêmeo A. A quantidade de tempo entre o parto do gêmeo A e o B é ainda assunto de controvérsia. Se o monitoramento fetal eletrônico sugerir bem-estar fetal, não é necessário dar à luz o gêmeo B em um espaço de tempo prescrito como 30 ou 60 minutos. A operação com fórceps dificultoso ou a rápida extração devem ser evitadas, mas o fórceps pode ser útil para proteção da cabeça prematura projetada. O cordão umbilical deve ser grampeado de imediato para prevenir o segundo gêmeo de uma gestação gemelar monozigótica de exsanguinar-se no gêmeo que nasceu primeiro.

Ao executar um exame vaginal imediatamente após o parto do gêmeo A, observar a apresentação e o local do segundo gêmeo, a presença de um segundo saco, um prolapso de cordão oculto ou alargamento do cordão.

Cortar o cordão o mais longe possível da vagina de modo que ele possa pender livremente para permitir o exame ou manipulação vaginal. Isso elimina a tração inadvertida do cordão sobre a placenta. Etiquetar e rotular os cordões (gêmeo A e gêmeo B) de modo que eles possam estar associados com a placenta ou placentas adequadas.

Um gêmeo pode obstruir o parto dos dois fetos em gêmeos presos. Nesta circunstância, o gêmeo A tem sempre apresentação pélvica e o gêmeo B apresentação cefálica e as cabeças se tornam impactadas na pelve. Essa condição pode ser evitada com o parto de cesariana em todos os casos nos quais se sabe que o gêmeo A não é cefálico. Contudo, se o obstetra estiver diante de um caso de emergência de gêmeos presos (Fig. 17-4), fazer seu assistente sustentar o gêmeo já parcialmente nascido em apresentação pélvica enquanto pressiona as duas cabeças para cima para fora da pelve com rotação dos dois fetos pode garantir o parto do primeiro. Isso



▲ **Figura 17-4** Gêmeos presos (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 4th ed. Los Altos, CA: Lange; 1971).

pode requerer anestesia profunda. Se isso não puder ser feito, a cesariana com parto abdominal dos dois fetos pode ser a rota mais segura. Uma alternativa enquanto os preparativos para a cesariana estão sendo feitos é elevar o gêmeo parcialmente nascido, estabelecer uma via aérea e proteger o cordão.

A hemorragia pós-parto é comum na gestação múltipla. O aumento da ocitocina intravenosa, elevação e massagem do fundo e um esporão intravenoso ou produto da prostaglandina (apenas após o último feto nascer) pode ser requerido. Após o parto, se houver atraso no descolamento da placenta ou o sangramento for leve, a extração manual da placenta pode ser necessária. Atualmente, nós recomendamos misoprostol retal profilático na sala de operação seguido de misoprostol oral a cada 6 horas durante 24 horas após o parto para todas as gestações múltiplas.

Pré-eclâmpsia-eclâmpsia e trabalho de parto e parto prematuros são manejados como descrito em outra parte deste livro.

Se for o desejo determinar a zigosidade após o parto, concordância do exame placentário, comparações clínicas e testes hematológicos e sorológicos proporcionam uma evidência presumida de gemelaridade monozigótica. A probabilidade total de diagnóstico de zigosidade é maior que 95% usando ABO, MNSs, Rh, Kell, Kiff, Duffy e antígenos de Lewis A e B e se aproxima de 100% com o uso de análise cromossômica.

► Prognóstico

A taxa de mortalidade materna norte-americana para mulheres que carregam uma gestação múltipla é apenas ligeiramente mais elevada do que para as gestações de feto único. Com o cuidado apropriado, muitas mães e bebês se saíram muito bem. Uma história prévia de gêmeos dizigóticos aumenta em 10 vezes a probabilidade de gestação múltipla em uma futura gestação.

Alexander JM, Leveno KJ, Rouse D, et al. Cesarean delivery for the second twin. *Obstet Gynecol* 2008;112:748-752. PMID: 18827115.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Multiple Gestation: Complicated Twin, Triplet and Higher Order Multifetal Pregnancy*. ACOG Practice Bulletin Nº. 56 Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2004.

Berghella V, Baxter KJ, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007235. PMID: 19588421.

Blickstein I. Growth aberration in multiple pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:39-54. PMID: 15644288.

Bush MC, Malone, FD. Down syndrome screening in twins. *Clin Perinatol*. 2005;32:373-836. PMID: 15922788.

Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD000110. PMID: 20614420.

Dodd JM, Crowther CA. Elective delivery of women with a twin pregnancy from 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD003582. PMID: 12535480.

Evans MI, Clorica D, Britt DW, Fletcher JC. Update on selective reduction. *Prenat Diagn* 2005;9:807-813. PMID: 16170845.

Fox NS, Saltzman DH, Klauser CK, et al. Prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies with the use of combined fetal fibronectin and cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:313.e1-e5. PMID: 19733285.

Fox NS, Silverstein M, Bender S, et al. Active second stage management in twin pregnancies undergoing planned vaginal delivery in a U.S. population. *Obstet Gynecol* 2010;115:22-233. PMID: 0093893.

Hack KE, Derks JB, Elias SG, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: Clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008;115:58-67. PMID: 17999692.

Healy AJ, Gaddipati S. Intrapartum management of twins: Truths and controversies. *Clin Perinatol* 2005;32:455-473. PMID: 1592279.

Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, Phair K, Abril D; Obstetrix/Pediatric Research Study Group. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:96-101. PMID: 15672009.

Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:782-789. PMID: 16522413.

Luke B. Nutrition and multiple gestation. *Semin Perinatol* 2005;29:349-354. PMID: 16360494.

Moise KJ Jr., Johnson A, Moise KY, Nicleleit V. Radiofrequency ablation for selective reduction in the complicated monoamniotic gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:198.e1-e5. PMID:18226623.

Murakoshi T, Ishii K, Matsushita M, et al. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies with two yolk sacs may not be a rare finding: A report of two cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:384-386. PMID: 20533442.

Oleszczuk JJ, Keith LG, Oleszczuk AK. The paradox of old maternal age in multiple pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:69-80. PMID: 15644290.

Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, et al. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: A multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:494.e1-e8. PMID: 19275567.

Peaceman AM, Kuo L, Feinglass J. Infant morbidity and mortality associated with vaginal delivery in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:462.e1-e6. PMID: 19318158.

Rustico MA, Baietti MG, Coviello D, Orlandi E, Nicolini U. Managing twins discordant for fetal anomaly. *Prenat Diagn* 2005;25:766-771. PMID: 16170860.

Shetty A, Smith AP. The sonographic diagnosis of chorionicity. *Prenat Diagn* 2005;35:735-739. PMID: 16170841.

Smith CG, Fleming KM, White IR. Birth order of twins and risk of perinatal death related to delivery in England, Northern Ireland, and Wales, 1994-2003: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2007;334(7593):576. PMID: 17337456.

Spadola AC, Simpson LL. Selective termination procedures in monochorionic pregnancies. *Semin Perinatol* 2005;29:330-337. PMID: 16360492.

Stone J, Ferrara L, Kamrath J, et al. Contemporary outcomes with the latest 1000 cases of multifetal pregnancy reduction (MPR). *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(4):406.e1-e4. PMID: 19828991.

18

Sangramento vaginal no terceiro trimestre

Sarah A. Wagner, MD

O sangramento vaginal no terceiro trimestre pode ser muito preocupante para a paciente e para o médico. Quando se avalia uma paciente com esse problema, é importante considerar todos os diagnósticos possíveis a fim de chegar à conclusão e ao tratamento apropriados. As causas mais comuns de sangramento vaginal no terceiro trimestre são:

- Sangramento vaginal associado com mudança cervical
- Descolamento da placenta
- Placenta prévia
- Vasas prévias

O sangramento cervical associado com mudança cervical será discutido na seção sobre a avaliação do trabalho de parto pré-termo e trabalho de parto a termo.

DESCOLAMENTO DA PLACENTA

Descolamento da placenta é definido como a separação prematura da placenta normalmente implantada a partir da parede uterina após 20 semanas de gestação mas antes do parto do bebê. Ele é diagnosticado retrospectivamente, evidente apenas quando a inspeção da placenta revela um coágulo sobre o leito placentário com ruptura do tecido placentário subjacente. O tecido placentário pode não mostrar evidência de ruptura se o intervalo de ruptura até o parto for curto. Um terço de todos os sangramentos anteparto no terceiro trimestre é devido ao descolamento da placenta e irá ocorrer em 75 a 225 partos. Cerca de um em 830 descolamentos terminam em morte fetal.

► Patogênese

O descolamento da placenta pode ser o final de um processo patológico vascular crônico ou pode ser devido a um simples evento de estímulo. O sangramento devido à ruptura vascular acumula-se e segue ao longo da decídua, separando a placenta da camada decidual remanescente. Isso pode resultar em um descolamento parcial, referindo-se a um hematoma autolimitado que não provoca separação adicional da inserção placentária, ou ele pode avançar para um descolamento completo, não deixando nenhuma interface decidual intacta.

O descolamento pode ser classificado em três categorias amplas que permitem uma descrição dos achados clínicos e laboratoriais (Quadro 18-1).

- Grau I: Uma pequena quantidade de sangramento vaginal e atividade uterina anormal ou irritabilidade geralmente são observados. O traçado da frequência cardíaca fetal está dentro dos limites normais. O estado hemodinâmico materno é normal e todos os estudos de coagulação e valores laboratoriais estão dentro dos limites normais.
- Grau 2: Uma quantidade leve a moderada de sangramento vaginal é observada. Pode haver hipertrofia uterina ou contrações palpáveis e dolorosas. O traçado da frequência cardíaca fetal pode mostrar variabilidade diminuída ou desacelerações tardias. O estado hemodinâmico materno mostra sinais de compensação, incluindo hipotensão ortostática e taquicardia, enquanto mantém a pressão sanguínea global. O fibrinogênio materno pode estar diminuído.
- Grau 3: O sangramento uterino externo pode variar de leve (provavelmente escondido) a grave. O útero é geralmente doloroso e com tônus aumentado. Ocorreu morte fetal. O estado hemodinâmico materno é instável, mostrando sinais de depleção de volume grave com hipotensão e taquicardia. Trombocitopenia e anormalidades do valor do painel de coagulação estão presentes. O nível de concentração de fibrinogênio é geralmente inferior a 150 mg/dL.

A causa primária de descolamento placentário é desconhecida na maioria dos casos; contudo, ele tem sido ligado a vários fatores de risco. Força ou trauma mecânico às vezes estão



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Sangramento a partir da vagina
- Atividade uterina
- Anormalidades da frequência cardíaca fetal
- Mudanças no estado hemodinâmico materno

Quadro 18-1 Causas comuns de sangramento de terceiro trimestre

Causas obstétricas	Causas não obstétricas
Tampão mucoso	Câncer ou displasia cervical
Placenta prévia	Cervite ¹
Deslocamento da placenta	Pólipo cervical
Vasa prévia	Ectopia cervical
Coagulação intravascular disseminada (CIVD)	Laceração vaginal
Ruptura uterina	Vaginite
Sangramento de seio marginal ²	

¹ Secundária a tricomoníase, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, herpes simples, etc.

² Sangramento de seio marginal é uma forma de deslocamento de placenta

envolvidos, geralmente como resultado de violência doméstica ou de acidente de veículo motor. O quadro clínico após um evento traumático pode ser de natureza grave e os sintomas geralmente se apresentam dentro de 24 horas. Trauma abdominal abrupto pode comprimir a interface placentária, permitindo um efeito de cisalhamento quando ocorre descompressão. A desaceleração rápida é o evento provocador típico durante um acidente de veículo motor. A monitoração fetal contínua prolongada é crucial para garantir a segurança da gravidez. A força mecânica de descompressão rápida do útero é uma etiologia incomum. Isso pode ocorrer após o parto do primeiro bebê durante o parto vaginal de uma gestação gemelar ou após ruptura das membranas em uma paciente com poli-hidrânio.

Vários fatores podem colocar a paciente em risco para essa doença. A hipertensão materna (mais de 140/90 mmHg) tem sido fortemente associada à ocorrência de descolamento da placenta. De fato, todos os distúrbios hipertensivos da gravidez têm sido envolvidos como fatores de risco. Quarenta a cinquenta por cento das pacientes com descolamentos de grau 3 possuem doença hipertensiva da gravidez.

O tabagismo está associado com um aumento significativo na incidência de descolamento placentário, com um risco relativo de 2,5 de descolamento grave o suficiente para causar morte fetal. A hipertensão com tabagismo concomitante durante a gravidez aumenta ainda mais o risco de descolamento.

A relação entre idade e risco de descolamento placentário não é clara quando outros fatores estão envolvidos, como hipertensão e multiparidade, são corrigidos. Muitos autores acham que não há correlação direta; contudo, um estudo norueguês feito durante 15 dias mostrou uma forte relação entre descolamento placentário e idade materna entre todos os níveis de paridade.

A paridade crescente é um fator de risco para descolamento da placenta. A incidência em primigestas é de 1% e essa incidência aumenta até 2,5% em grandes múltiparas, corrigindo para os fatores de confundimento. Isso pode ser devido à decidualização

prejudicada após a implantação de múltiplas placentas anteriores na parede uterina.

Trombofilias adquiridas ou hereditárias podem estar associadas a um risco aumentado de descolamento. Mutações do gene de protrombina e do fator V de Leiden estavam envolvidos em múltiplos estudos. Trombofilias hereditárias menos comuns, incluindo deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina também podem estar associadas.

Aproximadamente 2 a 5% das gestações que são complicadas por ruptura prematura das membranas pré-termo também serão complicadas por descolamento da placenta. Há um risco ainda mais substancial em pacientes que subsequentemente desenvolvem corioamnionite após ruptura das membranas. É difícil determinar se o descolamento é a causa ou um efeito das membranas rompidas.

Há uma associação bem conhecida entre abuso de cocaína e descolamento placentário, e até 10% das mulheres que utilizam cocaína durante a gravidez terão essas complicações. Provavelmente é devido à vasoconstrição aguda e ruptura da integridade vascular diretamente como um resultado do uso da droga.

Uma história de descolamento da placenta predispõe significativamente uma paciente a outro descolamento placentário. De todas as gestações complicadas por descolamento, 5 a 17% irão recorrer em gestações subsequentes. Após dois descolamentos, o risco de recorrência aumenta para 25%. A razão para essa associação é desconhecida.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Muitos descolamentos de placenta se apresentarão com a tríade clínica, embora muitos não preencherão todas as três das seguintes categorias:

- Sofrimento fetal ou morte fetal: o sofrimento fetal geralmente é o primeiro sinal clínico entre pacientes que possuem monitoração fetal contínua durante o descolamento. Um traçado de frequência cardíaca fetal não tranquilizador ou escore de perfil biofísico insatisfatório pode indicar comprometimento fetal a partir de uma diminuição na área de superfície de troca placentária ou a partir de hipotensão materna grave em virtude de uma grande perda de sangue.
- Hipertonia uterina (i.e., contrações).
- Sangramento uterino, externo ou escondido.

A avaliação imediata é crucial no cuidado da paciente com sangramento uterino no terceiro trimestre e possível descolamento placentário. Todas as outras causas comuns e possivelmente fatais de sangramento devem ser descartadas, incluindo placenta prévia, vasa prévia, trauma vaginal e malignidade vaginal ou cervical. Uma vez que todas as outras causas tenham sido descartadas, o descolamento da placenta torna-se o diagnóstico mais provável. Quase 80% das pacientes com descolamento placentário se apresentarão com a queixa de sangramento vaginal. As 20% que não exibem esse sinal comumente serão diagnosticadas com trabalho de parto ou trabalho de parto pré-termo. As pacientes ocasionalmente se queixam de sintomas

consistentes com sensibilidade uterina e terão tônus uterino aumentado no exame físico. As pacientes com esses sintomas na apresentação terão um descolamento mais grave.

B. Achados laboratoriais

O tipo sanguíneo e o estado do Rh, contagem de hemoglobina, hematócrito e plaquetas, estudos de coagulação e nível de fibrinogênio devem ser enviados. Um teste de Kleihauer-Betke deve ser solicitado para todas as mulheres com Rh negativo.

C. Estudos de imagem

A ultrassonografia tem se tornado importante no diagnóstico e na caracterização de descolamento da placenta. Mais de 50% das pacientes com descolamento confirmado terão evidência de hemorragia na ultrassonografia. Ecogenicidade, tamanho e localização da hemorragia podem ser descritos, permitindo que o médico entenda melhor o momento exato e a gravidade do descolamento. Se a ultrassonografia for realizada durante as fases iniciais do descolamento, a área de hemorragia aparecerá isoecoica ou hiperecoica comparada com a ecogenicidade da placenta. O hematoma torna-se hipoeicoico dentro de uma semana e sonoluciente dentro de duas semanas da hemorragia inicial.

O tamanho e a localização do hematoma são importantes para avaliar a gravidade do descolamento. Um hematoma maior está associado a um pior prognóstico do que um hematoma menor. Uma hemorragia retroplacentária tem um prognóstico pior do que uma hemorragia subcoriônica, que é definida como um acúmulo de sangue entre o córion e a decídua. Uma hemorragia retroplacentária que tem volume superior a 60 mL tem pelo menos uma taxa de mortalidade de 50% associada com ela.

► Prevenção

Embora nenhuma intervenção tenha mostrado prevenção de descolamento da placenta, fatores de risco conhecidos para descolamento placentário incluem hipertensão materna insatisfatoriamente controlada, tabagismo e uso de cocaína. Aconselhar as pacientes contra o tabagismo e o uso de cocaína e ajudá-las a encontrar programas apropriados a fim de interromper o uso dessas substâncias pode reduzir o risco de descolamento, assim como a medicação anti-hipertensiva pode agir para mulheres com hipertensão insatisfatoriamente controlada.

► Tratamento

O estado hemodinâmico da mãe deve ser imediatamente avaliado, e a estabilização realizada se necessário. Duas linhas intravenosas de grande calibre devem ser colocadas, e a frequência cardíaca fetal deve ser monitorada continuamente. A infusão de cristalóide deve ser iniciada para corrigir rapidamente o déficit de volume, e deve ser dado um concentrado de hemácias se anemia grave for evidente ou se houver sangramento uterino contínuo. O débito de urina deve ser mantido acima de 30 mL/h. Se nenhuma transfusão for requerida imediatamente, quatro unidades de concentrado de hemácias devem ser cruzadas

e mantidas por perto. Plasma fresco congelado deve ser administrado para um nível de fibrinogênio inferior a 100 mg/dL, e as plaquetas devem ser dadas se a contagem de plaquetas for inferior a 20.000 ou inferior a 50.000 para uma paciente com hemorragia contínua grave ou com necessidade de cesariana de emergência. O médico não deve ser falsamente tranquilizado por pressão e pulso sanguíneos normais, visto que a paciente pode ter tido hipertensão anteriormente e ter tido uma perda de volume muito rápida para produzir taquicardia.

O modo e o momento exato do parto dependem muito da gravidade do descolamento placentário e da idade gestacional da gravidez. Se ocorreu um descolamento de grau 1 e a idade gestacional é superior a 37 semanas, o curso de ação mais apropriado é indução ou manejo ativo do trabalho de parto com monitoração intensiva do estado materno e fetal o tempo todo. No caso de um feto pré-termo com um descolamento de grau 1, o manejo conservador é indicado. O manejo expectante com hospitalização de curto prazo mostrou prolongar a duração da gravidez e não aumentou a morbidade ou a mortalidade do feto ou da mãe. Se o manejo conservador for escolhido, indica-se a administração de corticosteroides para promover maturidade pulmonar fetal se a idade gestacional for inferior a 34 semanas.

Se a decisão for realizar o parto, a monitoração intensiva durante todo o trabalho de parto e o parto é fundamental. O estado hemodinâmico da mãe precisa ser conhecido o tempo todo, e a frequência cardíaca fetal deve ser avaliada continuamente. Estudos de coagulação em série e hemograma completo devem ser obtidos. Se possível, um cateter de pressão intrauterino deve ser utilizado para avaliar o tônus uterino. Se a curva do trabalho de parto da paciente estiver progredindo normalmente, o parto vaginal é o método preferível.

Uma cesariana de emergência pode ser necessária em qualquer momento durante o trabalho de parto. Um aumento no tônus do miométrio em repouso pode indicar uma piora do descolamento, e o possível comprometimento do fluxo sanguíneo para o feto é uma indicação de parto de emergência. Outras indicações incluem um traçado da frequência cardíaca fetal não tranquilizador, hemorragia grave e coagulação intravascular disseminada. Se uma indicação de parto de emergência for identificada, o estado hemodinâmico materno deve ser rapidamente estabilizado e a correção da coagulopatia deve ser realizada antes de prosseguir. Se o estado fetal for tranquilizador e a cesariana ocorrer por razões maternas, a correção da hipovolemia e da coagulopatia pode ser feita de uma maneira mais controlada para evitar sobrecarga hídrica antes da cirurgia.

► Prognóstico

O resultado depende muito da idade gestacional do feto e da gravidade do descolamento. Prematuridade, restrição de crescimento intrauterino, cesariana e mortalidade perinatal são aumentados nas gestações que são complicadas por descolamento placentário. Em 1999, uma revisão descobriu que uma gravidez complicada por descolamento, de qualquer nível de gravidade, tinha uma incidência nove vezes mais alta de morte perinatal, uma incidência duas vezes mais alta de restrição de crescimento intrauterino e uma incidência quatro vezes mais alta de parto pré-termo.

O descolamento da placenta também está associado com um risco de recorrência substancial em futuras gestações de aproximadamente 5 a 17%. Após uma história de duas gestações afetadas por descolamento da placenta, o risco de recorrência é de aproximadamente 25%. Infelizmente, não há intervenção que tenha demonstrado redução no risco de recorrência. Deve-se fornecer aconselhamento pré-concepção com o objetivo de eliminar fatores de risco conhecidos, como tabagismo e uso de cocaína.

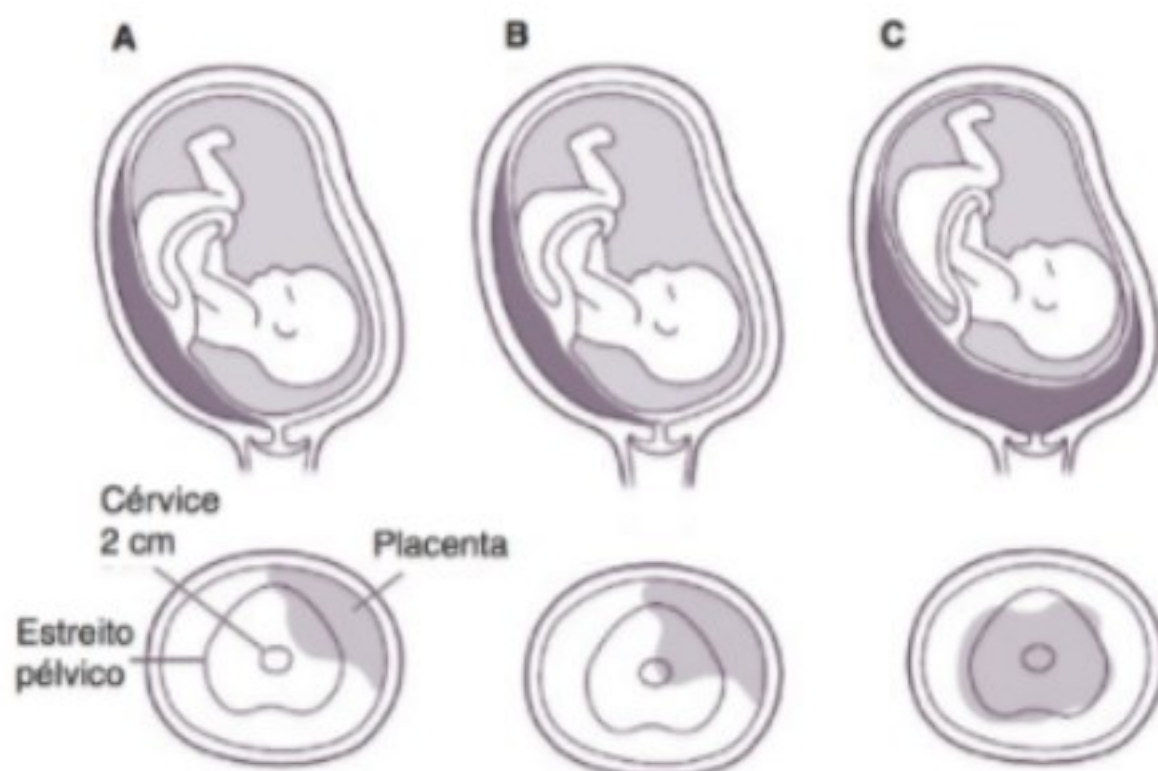
Anenth CV, Oyelese Y, Srinivas N, et al. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: Risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004;104:71. PMID: 15229003.

PLACENTA PRÉVIA

Quando a placenta implanta-se de forma que o tecido placentário fique localizado adjacente ou sobreposto ao orifício cervical interno, é chamada de **placenta prévia**. Ela é a principal causa de sangramento no terceiro trimestre, complicando quatro em 1.000 gestações acima de 20 semanas. A incidência é mais alta no início da gravidez antes do desenvolvimento do segmento uterino inferior, e a maior parte dessas placentas prévias se resolvem à medida que a gravidez progride.

Existem três tipos de placenta prévia (Fig. 18-1):

- Placenta prévia marginal: caracterizada pela placenta próxima da margem do orifício interno. Ela não cobre o orifício.
- Placenta prévia parcial: a placenta fecha parcialmente o orifício, mas não o cobre completamente.
- Placenta prévia completa: o orifício interno é completamente coberto pela placenta. Esse tipo está associado ao risco maior de morbidade e de mortalidade porque pode causar uma maior quantidade de perda sanguínea.



▲ **Figura 18-1** A: Placenta prévia marginal. B: Placenta prévia parcial. C: Placenta prévia completa.



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Sangramento vaginal indolor
- Achados ultrassonográficos consistentes com placenta prévia

Patogênese

Quando uma placenta se implanta na parte inferior do útero, a gravidez está em risco de placenta prévia. Existem vários fatores de risco, incluindo multiparidade, idade materna avançada, história de cesariana ou de cirurgia uterina prévias e gestação múltipla.

As multiparas possuem um risco mais alto de placenta prévia comparadas com as nulíparas. A incidência de placenta prévia em nulíparas é de 0,2%, ao passo que as grandes multiparas possuem uma incidência de 5%. A teoria por trás desse fenômeno é que, uma vez que a placenta se implanta em uma determinada parte da parede uterina, ela altera permanentemente sua constituição, tornando mais provável a implantação em um local diferente nas gestações subsequentes. A idade materna avançada tem sido um fator de risco, e a causa dessa associação é incerta. O risco aumentado pode ser em virtude da paridade mais alta em mulheres mais velhas, mas também pode ser um fator de risco independente.

O risco de placenta prévia aumenta diretamente com o número de cirurgias uterinas que uma paciente tenha feito no passado. Isso é visto principalmente com números crescentes de cesarianas. O risco de placenta prévia na segunda gestação após uma primeira gravidez com cesariana é de 1 a 4%. O risco aumenta para quase 10% em pacientes com quatro ou mais cesarianas prévias. Além disso, foi sugerido que as placentas prévias identificadas no segundo trimestre em pacientes com uma cesariana prévia têm uma probabilidade menor de resolução à medida que a gravidez avança. O risco aumenta com curetagem prévia por aborto espontâneo ou induzido, devido a um segmento ativo cicatrizado do útero.

Outros fatores de risco para placenta prévia incluem gestação múltipla e tabagismo. Isso é devido a uma maior área de superfície da placenta nessas situações.

A placenta prévia pode estar associada com várias outras condições, incluindo má apresentação, ruptura prematura das membranas pré-termo e restrição de crescimento intrauterino. Pode haver também um risco aumentado de anomalias congênitas; contudo, não há associação com nenhuma anomalia específica.

As pacientes com placenta prévia possuem um risco mais alto de desenvolver placenta acreta, increta ou percreta.

- Placenta acreta: não há decídua basal e a camada fibrinoide está incompletamente desenvolvida.
- Placenta increta: a placenta invade o miométrio.
- Placenta percreta: a placenta penetra o miométrio e pode invadir vísceras próximas.

Cirurgia uterina prévia é o fator de risco mais associado com placenta acreta. As pacientes sem cirurgia uterina anterior e placenta prévia terão placenta acreta 4% das vezes. As pacientes

com uma cirurgia uterina anterior e placenta prévia terão placenta acreta 10 a 35% das vezes. Múltiplas cesarianas anteriores e placenta prévia provocam um risco de 60 a 65% de placenta acreta. Dois terços das pacientes com placenta acreta precisarão de uma histerectomia por cesariana.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A placenta prévia geralmente apresenta-se com sangramento vaginal indolor, em geral no terceiro trimestre. A falta de dor com presença de sangramento é o que distingue placenta prévia do descolamento da placenta. O sangramento ocorre em conjunto com o desenvolvimento do segmento uterino inferior. Como o miométrio torna-se mais fino, a interface placenta-decídua é rompida, causando sangramento. A espessura fina do segmento uterino inferior previne-o de contrair para minimizar o sangramento da superfície uterina do local de implantação; contudo, às vezes o próprio sangramento pode irritar o miométrio e precipitar as contrações.

O médico deve ter um índice mais alto de suspeita para placenta prévia em todas as pacientes que se apresentam com sangramento após 24 semanas. Um terço das pacientes com placenta prévia apresentará sangramento antes de 30 semanas, um terço apresentará entre 30 a 36 semanas e um terço apresentará após 36 semanas. Dez por cento de todas as mulheres com placenta prévia atingirão o termo total sem um episódio de sangramento. Em média, o primeiro episódio de sangramento de uma paciente ocorrerá em 34 semanas, com o parto em 36 semanas. O risco de mortalidade e morbidade perinatal diminui linearmente conforme a idade gestacional aumenta.

B. Achados laboratoriais

Exames laboratoriais de admissão na chegada incluindo tipo sanguíneo e estado de Rh, contagem de hemoglobina, hematócrito e plaquetas devem ser solicitados. Os estudos de coagulação e a concentração de fibrinogênio não são tão importantes em pacientes com placenta prévia como nas pacientes com descolamento da placenta; contudo, se houver alguma dúvida do diagnóstico, esses exames também devem ser solicitados. Um teste de Kleihauer-Betke deve ser solicitado para todas as mulheres que têm Rh negativo.

C. Estudos de imagem

Antes do advento da ultrassonografia de rotina no segundo trimestre, as pacientes com placenta prévia eram diagnosticadas no início do sangramento. Atualmente, muitos casos são diagnosticados por ultrassonografia no segundo trimestre, embora a maioria se resolva. Cinco a 15% de todas as pacientes terão placenta prévia em 17 semanas. Noventa por cento destas irão resolver em 37 semanas. Isso ocorre porque, à medida que o segmento uterino inferior se desenvolve, mais distância é criada entre a placenta e a cérvix. Placenta prévia completa e marginal ou placenta prévia parcial diagnosticadas no segundo trimestre persistirão em 26 e 2,5% das pacientes, respectivamente. Todas

as pacientes que possuem placenta prévia diagnosticadas antes de 24 semanas devem realizar uma ultrassonografia entre 28 e 32 semanas para reavaliar a posição da placenta.

► Tratamento

O manejo inicial de uma paciente com placenta prévia com sangramento é muito similar ao manejo inicial de uma paciente com descolamento da placenta. O estado hemodinâmico da mãe deve ser imediatamente avaliado, e a estabilização, realizada se necessário. Um acesso venoso de grande calibre deve ser colocado e a frequência cardíaca fetal monitorada constantemente.

A estabilização hemodinâmica realizada imediatamente. A infusão de cristalóide deve ser iniciada a fim de corrigir rapidamente um déficit de volume, e um concentrado de hemácias deve ser administrado se anemia grave for evidente ou se houver sangramento uterino contínuo. O hematócrito-alvo é pelo menos 30% se a paciente está sangrando. Se nenhuma transfusão for requerida imediatamente, quatro unidades de concentrado de hemácias devem ser cruzadas e mantidas perto. O débito urinário deve ser mantido acima de 30 mL/h.

O manejo subsequente depende da idade gestacional, da estabilidade da mãe e do feto, da quantidade de sangramento e da apresentação do feto. O parto é sempre indicado se houver um padrão de frequência cardíaca fetal não tranquilizador apesar dos esforços de ressuscitação, incluindo oxigênio suplementar materno, posicionamento do lado esquerdo, ou substituição de volume intravascular; se houver hemorragia materna letal; ou se a idade gestacional for superior a 34 semanas e houver maturidade pulmonar fetal comprovada. Se o feto tiver 37 semanas ou mais de idade gestacional e houver sangramento persistente ou atividade uterina persistente, o parto é sempre indicado. O toque vaginal deve ser evitado.

Entre 24 e 36 semanas, se a estabilidade e o bem-estar maternos e fetais forem garantidos, o manejo expectante conservador pode ser indicado. Cerca de 75% das pacientes com placenta prévia sintomática são candidatas para manejo conservador, e 50% dessas pacientes podem prolongar sua gravidez por pelo menos quatro semanas. Trinta por cento das pacientes tratadas dessa forma irão progredir até o termo sem sangrar novamente. Setenta por cento terão pelo menos mais um episódio de sangramento e 10% dessas pacientes terão um terceiro episódio.

O manejo conservador, após a estabilização ter ocorrido e pouco ou nenhum sangramento uterino ser observado, consiste em várias etapas. Hidratação e transfusão sanguínea são realizadas se necessário. A monitoração contínua da frequência cardíaca fetal é requerida em casos nos quais há sangramento uterino contínuo, atividade contrátil ou restrição de crescimento uterino. Se não houver suspeita de descolamento da placenta, pode-se administrar agentes tocolíticos se as membranas não foram rompidas e se houver atividade uterina contrátil. A paciente deve ficar em repouso absoluto no leito, com permissão apenas para ir ao toalete. Ela deve tomar laxantes, suplementação de ferro e vitamina C. Para promover a maturidade pulmonar fetal, deve-se administrar corticoides se a idade gestacional for inferior a 34 semanas.

Após a administração do corticoide, se houver pouco ou nenhuma atividade uterina, a paciente pode ser uma candidata à terapia domiciliar. Para isso, a paciente deve estar muito segura, ter contato via telefone 24 horas e ter a capacidade de retornar rapidamente ao hospital a qualquer momento. Ela deve permanecer em repouso no leito com permissão para ir ao banheiro e deve continuar tomando laxantes e a terapia com vitaminas. Instruções rigorosas devem ser dadas sobre retornar ao hospital se ela sentir contrações ou outro episódio de sangramento.

Crescimento fetal, índice de líquido amniótico e localização da placenta devem ser avaliados por ultrassonografia a cada três semanas. Muitos especialistas concordam que, para a paciente com placenta prévia completa que não é de outra forma complicada, o parto é recomendado em 36 a 37 semanas.

Se o sangramento uterino não for excessivo, as pacientes com placenta prévia marginal podem realizar parto vaginal. Na descida, a cabeça fetal deve tapar o sangramento. O parto abdominal é indicado na maioria dos casos de placenta prévia e em todos os casos de placenta prévia completa. Se uma cesariana for realizada, deve-se tomar cuidado para não romper a placenta na liberação fetal. Se possível, uma incisão uterina longe do leito placentário deve ser utilizada. Por exemplo, se houver uma placenta anterolateral, deve ser utilizada uma incisão vertical no segmento uterino inferior oposto ao local de implantação placentária. Uma incisão transversa alta pode ser necessária para uma placenta anterior baixa. Em todos os casos, a sala de operação deve ser preparada para a possibilidade de ser necessário realizar uma histerectomia.

Conforme observado anteriormente, 66% das pacientes com placenta acreta precisarão de uma histerectomia por cesariana. Existem várias opções cirúrgicas se a preservação uterina for importante. A placenta pode ser removida e o defeito uterino pode ser costurado para reduzir o foco ativo de sangramento. A área de placenta acreta pode ser ressecada, e o útero, reparado. A última opção inclui deixar a placenta no local. Isso só é aceitável em pacientes que não estão ativamente sangrando. O cordão deve ser ligado e cortado próximo à sua base. A paciente deve ser tratada com antibióticos e possivelmente metotrexato pós-parto. No caso raro em que a invasão da bexiga é evidente, a placenta não deve ser removida. Essas pacientes provavelmente precisarão de histerectomia e de cistectomia parcial (Ver Capítulo 21).

► Prognóstico

Os resultados neonatais têm melhorado muito nos últimos 20 anos, secundário ao manejo conservador, ao uso liberal de cesariana, ao cuidado neonatal melhorado e ao diagnóstico precoce. A taxa de mortalidade perinatal caiu de 60 para 10% nas últimas décadas devido à capacidade de ressuscitar e sustentar bebês que são cada vez mais prematuros. A maior parte da mortalidade é devida à prematuridade. Um episódio inicial de sangramento traz consigo um risco mais elevado de prematuridade e assim um risco mais elevado de mortalidade. A taxa de mortalidade materna tem diminuído de 25% para menos de 1% em pacientes com acesso ao cuidado à saúde. A mortalidade materna permanece alta nos países em desenvolvimento.

Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Placenta previa in singleton and twin birth in the United States. 1989 through 1998: A comparison of risk factor profiles and associated conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:275. PMID: 12548229.

Faiz AS, Ananth CV. Etiology and risk factors for placenta previa: An overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:175. PMID: 12820840.

Laughon SK, Wolfe HM, Visco AG. Prior cesarean and the risk for placenta previa on second-trimester ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2005;105(5 Pt. 1):962-965. PMID: 15863531.

Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hallak M, et al. Placenta previa: Obstetric risk factors and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med* 2001;10:414. PMID: 11798453.

Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118:323-333. PMID: 21775846.

Taipale P, Orden MR, Berg M, Manninen H, Alafuzoff I. Prenatal diagnosis of placenta accreta and percreta with ultrasonography, color Doppler, and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2004;104:537-540. PMID: 15339765.

VASA PRÉVIA

A **vasa prévia** é uma condição na qual os vasos fetais atravessam as membranas no segmento uterino inferior, cruzando sobre o orifício cervical na frente da cabeça fetal. Isso pode ocorrer com uma inserção velamentosa do cordão umbilical, na qual a geleia de Wharton não está presente para proteger os vasos fetais, ou no caso em que um lobo succenturiado da placenta tem sua comunicação vascular atravessando o orifício. A ruptura destes vasos pode ocorrer com ou sem ruptura das membranas, e o resultado é a exsanguinação fetal. A vasa prévia complica aproximadamente um em 1.000 a um em 5.000 gestações.



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Evidência ultrassonográfica de vasa prévia.
- Sangramento vaginal indolor na ruptura das membranas.
- Anormalidades na frequência cardíaca fetal.
- Testes de Apt, Ogita ou Loendersloot positivos.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A típica apresentação de vasa prévia é sangramento vaginal que ocorre na ruptura das membranas com mudanças específicas concomitantes no traço da frequência cardíaca fetal. Com o início do sangramento, o coração fetal responde à perda de volume intravascular com taquicardia reflexa. A taquicardia reflexa é geralmente seguida de bradicardia acompanhada por ocasionais acelerações. Com a anemia fetal grave, um padrão da frequência cardíaca fetal sinusoidal pode ser observado. O médico deve ter um alto índice de suspeita de modo a fazer o diagnóstico correto em tempo hábil para prevenir a morte fetal.

B. Achados laboratoriais

Muito raramente, a frequência cardíaca fetal não mostra sinais de perda aguda de volume e o sangue pode ser analisado para determinar sua origem. Os testes de Apt, Ogita e Loendersloot levam de 5 a 10 minutos para serem realizados e estão disponíveis para identificar a hemoglobina fetal. Eles têm sensibilidades variadas dependendo da quantidade de diluição do sangue com o líquido amniótico. Contudo, estes testes são primariamente de interesse histórico. Se uma paciente estiver sangrando com forte suspeita ou diagnóstico de vasa prévia, a cesariana deve ser realizada.

C. Estudos de imagem

Com a melhora na tecnologia da ultrassonografia e um aumento na consciência entre profissionais sobre este distúrbio, muitos casos estão agora sendo diagnosticados no período de anteparto via ultrassonografia. O achado de ultrassonografia de inserção velamentosa de cordão ou lobo succenturiado da placenta deve instigar os profissionais a avaliar a vasa prévia. O uso de Doppler colorido durante a ultrassonografia transvaginal pode claramente identificar os vasos fetais que viajam por meio das membranas fetais e podem estabelecer o diagnóstico. Se o vaso é uma artéria fetal, o Doppler pulsado pode ajudar a confirmar, e medir a frequência da pulsação pode ajudar a determinar o diagnóstico. A vasa prévia pode ser distinguida a partir da apresentação funicular (alças livres de cordão umbilical repousando adjacentes à cérvix) com o mapeamento dos vasos fetais da placenta ou inserção do cordão. Além disso, as mudanças na posição materna podem permitir que o cordão livre como na apresentação funicular mova-se, enquanto os vasos nas vasa prévias permanecerão no lugar.

► Tratamento

Se uma paciente se apresenta com os achados clássicos previamente mencionados, o curso adequado de ação é dar à luz

imediatamente via cesariana para prevenir a morte fetal iminente. Se a paciente tiver sido identificada de modo antenatal, recomenda-se que ela seja monitorada de perto para qualquer evidência de sangramento vaginal e para administrar corticosteroides para promover a maturidade pulmonar fetal. Vários especialistas recomendam internação para observação a partir de 32 semanas. A internação para observação permite a cesariana de emergência no evento de um teste fetal não tranquilizador, trabalho de parto pré-termo ou ruptura prematura das membranas pré-termo. O parto empírico em aproximadamente 35 semanas de gestação sem confirmação de maturidade pulmonar via amniocentese também é recomendado por vários especialistas. Oyelese e colaboradores registraram que a idade gestacional média no parto em pacientes que são diagnosticadas de modo antenatal é de aproximadamente 35 semanas e quase 30% destas pacientes ainda precisarão de parto de emergência após as membranas terem sido rompidas. Como as taxas de morbidade e mortalidade nessas pacientes são extremamente altas após as membranas terem se rompido, recomenda-se o parto em 35 semanas de modo a evitar um evento catastrófico, e percebe-se que isso se justifica mesmo em face de possíveis complicações devido à prematuridade.

► Prognóstico

A mortalidade fetal tem sido registrada como superior a 50% nas gestações complicadas pela vasa prévia. O diagnóstico antenatal aumenta significativamente a possibilidade de sobrevivência fetal. Em um estudo, as taxas de sobrevivência para fetos e neonatos com e sem diagnóstico antenatal foram 97 e 44%, respectivamente.

Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, et al. Vasa previa: The impact of prenatal diagnosis on outcomes. *Obstet Gynecol* 2004;103:937. PMID: 15121568.

Má apresentação e prolapso de cordão

Karen Kish, MD

19

APRESENTAÇÃO PÉLVICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A apresentação pélvica ocorre quando a pelve fetal ou as extremidades inferiores se insinuam no estreito pélvico materno.
- ▶ Pode-se suspeitar de apresentação pélvica com base no exame clínico, por meio de palpação das partes fetais sobre o abdome materno ou por exame pélvico.
- ▶ O diagnóstico pode ser confirmado via ultrassonografia.

A *apresentação pélvica*, que complica 3 a 4% de todas as gestações, ocorre quando a pelve fetal ou as extremidades inferiores se insinuam no estreito pélvico materno. Três tipos de apresentação **pélvica** são distintos, de acordo com a **atitude** fetal (Fig. 19-1). Na apresentação **pélvica incompleta**, os quadris estão fletidos com os joelhos estendidos bilateralmente. Na apresentação **pélvica completa**, os quadris e os joelhos estão fletidos. Na apresentação **pélvica podálica**, uma perna (pélvica podálica única) ou ambas (pélvica podálica dupla) estão estendidas abaixo do nível das nádegas.

Nas apresentações pélvicas de um bebê em que o bebê pesa menos de 2.500 g, 40% são pélvica incompleta, 10% pélvica completa e 50% pélvica podálica. Com pesos no nascimento maiores do que 2.500 g, 65% são pélvica incompleta, 10% pélvica completa e 25% pélvica podálica. As incidências de apresentações pélvicas de um bebê por peso no nascimento e por idade gestacional são apresentadas no Quadro 19-1.

A **posição** fetal na apresentação pélvica é determinada usando o sacro fetal como ponto de referência para a pelve materna. Isso é feito para apresentações pélvicas incompleta, completa e podálica. Oito posições possíveis são reconhecidas: sacro anterior (SA), sacro posterior (SP), sacro esquerdo transverso (SET), sacro direito transverso (SDT), sacro esquerdo anterior (SEA), sacro esquerdo posterior (SEP), sacro direito anterior (SDA) e sacro direito posterior (SDP). A **estação** da parte de

apresentação pélvica é a localização do sacro fetal em relação às espinais isquiáticas maternas.

▶ Patogênese

Antes de 28 semanas, o feto é pequeno o suficiente em relação ao volume intrauterino para rodar de apresentação cefálica para pélvica e voltar novamente com relativa facilidade. À medida que a idade gestacional e o peso fetal aumentam, a diminuição relativa no volume intrauterino torna tais mudanças mais difíceis. Em muitos casos, o feto assume espontaneamente a apresentação cefálica para acomodar melhor o polo pélvico mais volumoso na porção mais espaçosa do fundo do útero.

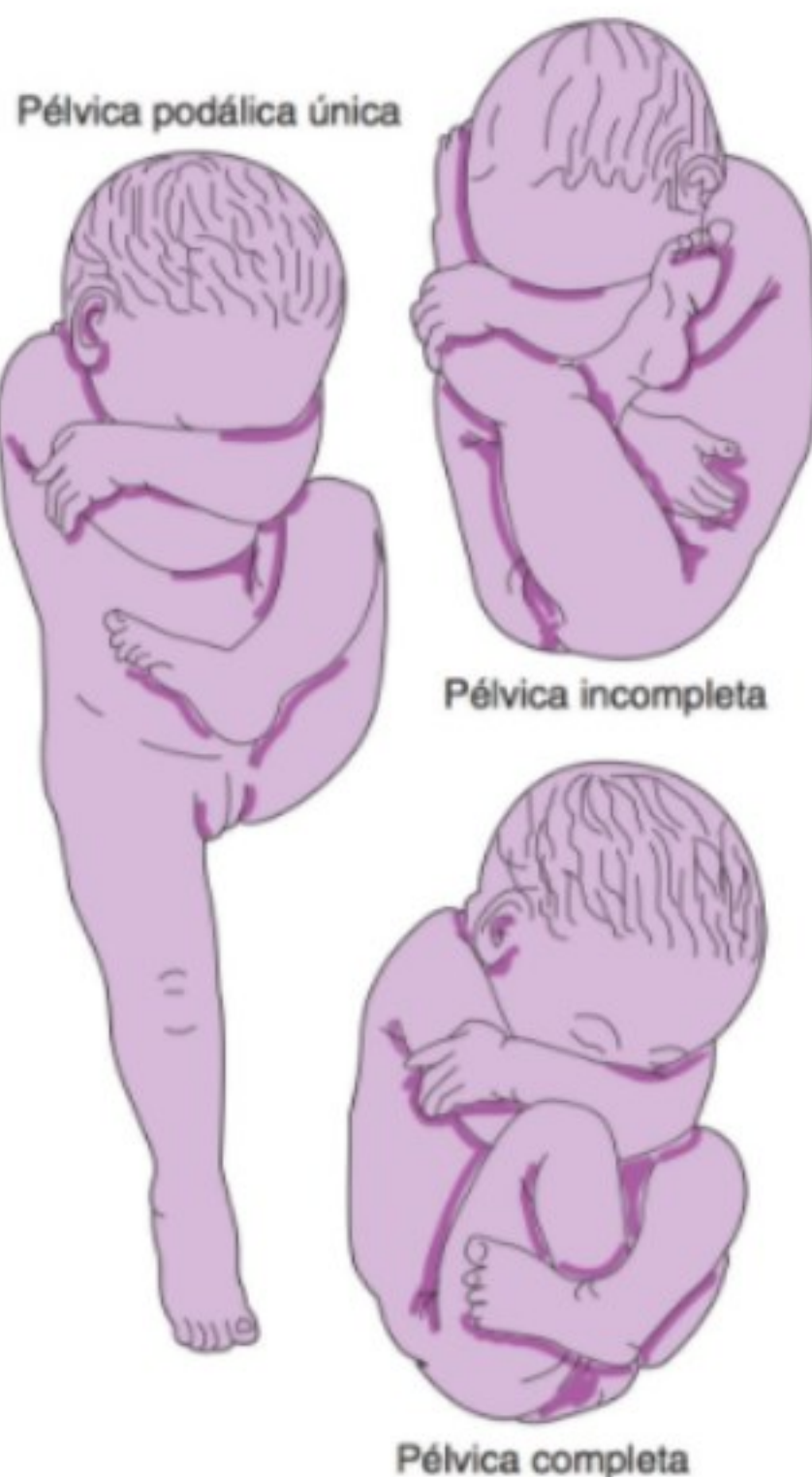
A apresentação pélvica ocorre quando a versão espontânea para a apresentação cefálica é prevenida à medida que o termo se aproxima ou se o trabalho de parto ou o parto ocorre prematuramente antes de ocorrer a versão cefálica. Algumas causas incluem oligo-hidrânio, poli-hidrânio, anomalias uterinas tais como útero bicornu ou septado, tumores pélvicos obstruindo o canal do parto, placenta anormal, multiparidade avançada e uma pelve materna contraída.

Em gestações múltiplas, cada feto pode impedir que o outro gire, com uma incidência de 25% de apresentação pélvica no primeiro gêmeo, quase 50% para o segundo gêmeo e porcentagens mais altas com fetos adicionais. Adicionalmente, 6% das apresentações pélvicas possuem malformações congênitas, que incluem luxação congênita do quadril, hidrocefalia, anencefalia, disautonomia familiar, espinha bífida, meningomielocle e trissomias cromossômicas do 13, do 18 e do 21. Assim, aquelas condições que alteram o tônus muscular fetal e a mobilidade aumentam a probabilidade de apresentação pélvica.

▶ Achados clínicos

A. Palpação e percussão

A performance de manobras de Leopold e a percussão manual do útero por meio da parede abdominal materna podem confirmar a apresentação pélvica. As nádegas mais macias, mais mal definidas podem ser sentidas no segmento uterino inferior acima do estreito pélvico. Erro de diagnóstico é comum,



▲ **Figura 19-1** Tipos de apresentação pélvica. (Reproduzida, com permissão, de Pernoll ML. *Benson and Pernoll's Handbook of Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.)

contudo, se essas manobras isoladas forem usadas para determinar a apresentação.

B. Exame pélvico

Durante o exame vaginal, a cabeça redonda, firme, lisa na apresentação cefálica pode ser facilmente distinguida da apresentação pélvica mole, irregular se a parte de apresentação for palpável.

Contudo, se nenhuma parte de apresentação for perceptível, exames adicionais são necessários (i.e., ultrassonografia).

C. Estudos radiográficos

Os estudos de raio X diferenciam apresentações pélvicas de cefálicas e ajudam a determinar o tipo de apresentação pélvica localizando a posição das extremidades inferiores. Os estudos de raio X podem revelar gestação múltipla e defeitos esqueléticos. A atitude fetal pode ser vista, mas o tamanho fetal não pode ser prontamente determinado por raio X. Em virtude dos riscos de exposição à radioterapia para o feto com essa técnica, atualmente utiliza-se ultrassonografia em vez de radiografia para determinar a apresentação fetal ou malformações.

D. Ultrassonografia

O exame ultrassonográfico feito por um examinador experiente irá documentar a apresentação, a atitude e o tamanho fetais; gestação múltipla; localização da placenta e volume do líquido amniótico. A ultrassonografia também revela malformações esqueléticas e de tecidos moles do feto.

► Complicações

A. Anoxia do parto

Compressão e prolapso do cordão umbilical podem estar associados a parto pélvico, particularmente em apresentações completas (5%) e podálicas (15%). Isso deve-se à incapacidade da parte de apresentação de preencher a pelve materna, seja por causa da prematuridade ou por aplicação insatisfatória da parte de apresentação para a cérvix de modo que o cordão umbilical pode deslocar-se para frente abaixo do nível das nádegas (ver a seguir). A apresentação pélvica incompleta oferece uma parte de apresentação delineada, que se acomoda melhor à pelve materna e geralmente é bem aplicada à cérvix. A incidência de prolapso do cordão na apresentação pélvica incompleta é de apenas 0,5% (a mesma das apresentações cefálicas). A compressão do cordão com prolapso pode ocorrer durante as contrações uterinas, causando desacelerações variáveis moderadas a graves na frequência cardíaca fetal e levando à anoxia ou à morte fetal. Se o parto vaginal de nádegas é realizado, é obrigatória a monitoração eletrônica contínua durante o trabalho de parto nesses casos para

Quadro 19-1 Incidência de apresentações pélvicas únicas por peso no nascimento e por idade gestacional

Peso no nascimento (g)	Idade gestacional (semanas)	Incidência (%)
1.000	28	35
1.000-1.499	28-32	25
1.500-1.999	32-34	20
2.000-2.499	34-36	8
2.500	36	2-3
Todos os pesos		3-4

detectar desacelerações ameaçadoras. Se elas ocorrerem, deve-se realizar cesariana imediatamente.

B. Lesão no nascimento

A incidência de trauma no nascimento durante parto vaginal com apresentação pélvica é de 6,7%, 13 vezes a das apresentações cefálicas (0,51%). Apenas procedimentos com fórceps alto e versão interna e de extração possuem taxas mais altas de lesão no nascimento do que os partos vaginais com apresentação pélvica. Os tipos de lesões perinatais registrados no parto de nádegas incluem rupturas no tentório do cerebelo, cefaloematomas, ruptura da medula espinal, paralisia braquial, fratura de ossos longos e ruptura dos músculos esternocleidomastoideos. O parto de nádegas vaginal é a principal causa de lesões nas glândulas suprarrenais fetais, no fígado, no ânus, na genitália, na coluna, na articulação do quadril, no nervo ciático e na musculatura dos braços, pernas e costas.

Os fatores que contribuem para o parto de nádegas vaginal difícil incluem uma cérvix parcialmente dilatada, braços nucais unilaterais ou bilaterais e deflexão da cabeça. O tipo de procedimento usado pode afetar o resultado neonatal.

1. Cérvix parcialmente dilatada — O parto de um feto de nádegas pode progredir mesmo que a cérvix esteja apenas parcialmente dilatada porque os diâmetros bitrocantérico e bisacro-mial são menores do que o diâmetro biparietal. Isso é verdadeiro especialmente na prematuridade. Os quadris e os ombros podem transpor a cérvix, mas a cabeça fica presa, resultando em parto difícil e lesão no nascimento.

2. Braços nucais — Durante a extração pélvica parcial e muitas vezes na extração pélvica total, a tração para baixo excessiva do corpo resulta em um braço nual simples ou duplo. Isso ocorre por causa da descida rápida do corpo, levando à extensão de um ou de ambos os braços, que se tornam alojados atrás do pescoço. Quando a liberação do ombro é difícil de ser realizada, deve-se suspeitar de um braço nual. Para desalojar o braço, o médico roda o corpo 180° para trazer o cotovelo na direção da face. O úmero pode então ser identificado e liberado por tração suave para baixo. Nos casos de braço nual duplo, o feto é girado no sentido anti-horário para desalojar e liberar o braço direito e girado no sentido horário para liberar o braço esquerdo. Se essa ação não for bem-sucedida, o médico deve inserir um dedo na pelve, identificar o úmero e possivelmente extrair o braço, resultando em úmero ou clavícula fraturados. Os braços nucais causam um atraso no parto e aumentam a incidência de asfixia no nascimento.

3. Deflexão da cabeça — A *hiperextensão da cabeça* é definida como deflexão ou extensão da cabeça posteriormente além do eixo longitudinal do feto (5% de todos os partos de nádegas). As causas de hiperextensão incluem cistos cervicais, espasmo da musculatura do pescoço e anomalias uterinas, mas acima de 75% não têm causa conhecida. Embora a deflexão possa ser documentada por estudos ultrassonográficos ou de raio X semanas antes do parto, há pouco risco aparente para o feto até o parto vaginal ser tentado. Naquele momento, a deflexão causa impacção

da porção occipital da cabeça atrás da sínfise púbica, que pode levar a fraturas das vértebras cervicais, lacerações da medula espinal, hemorragias epidurais e medulares e morte perinatal. Se a deflexão da cabeça for diagnosticada antes do parto, deve-se realizar cesariana para evitar lesão. A cesariana não pode prevenir lesões como hemorragia meníngea menor ou luxação das vértebras cervicais, que podem se desenvolver no útero secundárias à deflexão da cabeça de longa duração.

4. Tipo de parto — Procedimentos de parto mais complexos possuem uma taxa mais alta de trauma no nascimento. Enquanto poucos bebês são lesionados durante os nascimentos de nádegas espontâneos, até 6% são lesionados durante a extração de nádegas parcial e 20% durante a extração de nádegas total de um único bebê. As lesões associadas com extração de nádegas total de um único bebê geralmente são extensas e graves e esse procedimento nunca deve ser experimentado a menos que a sobrevivência do feto esteja em risco e a cesariana não possa ser realizada imediatamente.

Um fator adicional importante na lesão de nádegas e no resultado perinatal é a experiência do médico. A inexperiência pode levar a uma realização precipitada de manobras obstétricas. A demora no parto pode resultar em asfixia no nascimento devido à compressão do cordão umbilical, mas precipitação no manejo do parto de nádegas resulta em aplicação de pressão excessiva sobre o corpo fetal, causando dano de tecidos moles e fratura de ossos longos. A extração muito rápida do corpo pelo canal de parto faz os braços se estenderem acima da cabeça, resultando em braços nucais unilaterais ou bilaterais e parto difícil da cabeça. Todos os partos de nádegas devem ser realizados lenta e metodicamente por obstetras experientes que executem as manobras com suavidade e habilidade, não rapidez.

► Tratamento

A. Manejo anteparto

Após a confirmação da apresentação de nádegas, a mãe deve ser acompanhada de perto para avaliar a versão espontânea para apresentação cefálica. Se a apresentação de nádegas persistir além de 36 semanas, a versão cefálica externa deve ser considerada (ver a seguir). Versão é um procedimento utilizado para girar a parte de apresentação fetal de nádegas para cefálica (versão cefálica) ou de cefálica para de nádegas (versão podálica). Como a versão cefálica é realizada manipulando-se o feto por meio da parede abdominal, a manobra é conhecida como versão cefálica externa. A versão podálica é realizada por meio de manobras internas e é conhecida como versão podálica interna (ver a seguir). A versão cefálica externa está readquirindo popularidade, ao passo que a versão podálica interna raramente é usada.

Em mulheres que consideram um parto de nádegas vaginal de um único bebê, deve-se realizar pelvimetria radiográfica usando raio X, tomografia computadorizada ou imagem por ressonância magnética para descartar mulheres com uma pelve limítrofe ou contraída. Tentativas no parto vaginal com uma pelve inadequada estão associadas com uma alta taxa de dificuldade e trauma significativo para a mãe e para o feto. O parto vaginal difícil pode também ocorrer em mulheres com medidas pélvicas adequadas.

Versão cefálica externa é utilizada no manejo das apresentações pélvicas de um bebê ou em um segundo gêmeo de apresentação não cefálica. Em pacientes cuidadosamente selecionadas, ela é segura para a mãe e para o feto. O objetivo é aumentar a proporção de apresentações cefálicas próximo ao termo, aumentando dessa forma a chance de um parto vaginal. Antigamente, a versão cefálica externa era realizada mais precocemente na gestação, mas era acompanhada por taxas de reversão altas, tornando necessário procedimentos adicionais. Hoje ela é realizada em pacientes que têm 36 semanas completas de gestação, de modo que o risco de reversão espontânea é diminuído e, se surgirem complicações, o parto de um bebê a termo pode ser realizado. As taxas atuais de sucesso para versão cefálica externa variam de 35 a 85% (média de 60%).

As pacientes com apresentação pélvica de um bebê sem insinuação e (ou) com pelo menos 36 semanas de gestação são candidatas à versão cefálica externa. O procedimento é mais bem-sucedido em múltiparas, naquelas com uma posição transversa ou oblíqua e naquelas com uma placenta posterior. O uso de monitoração da frequência cardíaca fetal e de ultrassonografia em tempo real é essencial para documentar o bem-estar fetal durante o procedimento. O uso de tocolíticos na versão cefálica externa é controverso. Uma evidência recente indica que os tocolíticos oferecem uma vantagem em mulheres nulíparas, mas relatos sobre qual tipo de tocolítico confere a taxa de sucesso mais alta são conflitantes. Assim, esses agentes devem ser utilizados a critério do médico. Adicionalmente, evidência quanto ao uso de anestesia regional é inconsistente. Estudos controlados randomizados recentes mostraram uma taxa de sucesso aumentada naquelas com anestesia epidural. Contudo, a decisão final deve basear-se na experiência do médico.

As contraindicações para versão cefálica externa incluem insinuação da parte de apresentação na pelve, oligo-hidrânio acentuado, placenta prévia, anomalias uterinas, presença de cordão nucal, gestação múltipla, ruptura prematura das membranas, cirurgia uterina prévia (incluindo miomectomia ou metroplastia) e malformações ou anormalidades congênitas suspeitadas ou documentadas (incluindo retardo de crescimento intrauterino).

As complicações são raras, ocorrendo em apenas 1 a 2% de todas as versões cefálicas externas. As complicações incluem descolamento da placenta, ruptura uterina, ruptura das membranas com prolapso de cordão umbilical resultante, embolismo de líquido amniótico, trabalho de parto pré-termo, sofrimento fetal, hemorragia fetomaternal e morte fetal. Assim, em virtude do potencial para resultado catastrófico, esse procedimento deve ser realizado em um local onde exista acesso imediato à cesariana. As pacientes requerem aconselhamento extenso sobre o procedimento de versão, com revelação de todos os riscos, benefícios e alternativas, de modo que uma decisão médico-legal informada possa ser feita.

1. Anormalidades na frequência cardíaca fetal — Elas podem ser prontamente documentadas durante a versão cefálica externa por monitoração fetal eletrônica intermitente (MFE) ou supervisão ultrassonográfica. A bradicardia fetal ocorre em 20% dos casos, mas a atividade cardíaca normal em geral retornará

se o procedimento for interrompido por um curto período. Se ocorrerem alterações cardíacas fetais constantes significativas, a tentativa de versão deve ser interrompida e a preparação para cesariana deve ser feita imediatamente.

2. Hemorragia transplacentária fetomaternal (HFM) —

Pode ocorrer durante a versão e ocorre em 6 a 28% das pacientes que realizam versão cefálica externa, embora a quantidade de hemorragia raramente resulte em anemia clinicamente significativa. O teste da eluição ácida de Kleihauer-Betke deve ser realizado quando suspeitar-se dessa condição. Nos casos de uma mulher não sensibilizada ao Rh negativo, imunoglobulina Rh (RhoGAM) deve ser administrada após versão cefálica externa para cobrir a quantidade calculada de HFM.

3. Técnica — Para realizar a versão cefálica externa, primeiro deve-se obter consentimento informado da paciente. Um exame de ultrassonografia é realizado para verificar a apresentação e descartar anormalidades fetais ou uterinas. Um teste de não estresse é feito e os resultados devem ser reativos. Se desejado, um tocolítico é administrado para prevenir contrações ou irritabilidade. A anestesia também é administrada caso desejado. Para realizar a versão cefálica externa, as duas mãos do cirurgião são colocadas sobre o abdome da paciente e tenta-se realizar um deslizamento para frente levantando as nádegas enquanto coloca-se pressão sobre a cabeça para baixo na direção da pelve. Se essa manobra for malsucedida, deve-se tentar um deslizamento para trás. O bem-estar fetal deve ser intermitentemente monitorado com exame de Doppler ou de ultrassonografia em tempo real. O procedimento deve ser abandonado no caso de qualquer sofrimento fetal importante ou desconforto da paciente ou se múltiplas tentativas fracassarem. Após o procedimento, a monitoração da frequência cardíaca fetal externa deve ser continuada por uma hora para assegurar estabilidade. Se a paciente for Rh negativo, administrar imunoglobulina antiD. Se a paciente estiver estável, ela pode ir para casa para esperar o início do trabalho de parto espontâneo se a versão for bem-sucedida. Se fracassar, a paciente pode programar uma cesariana eletiva ou uma tentativa de trabalho de parto com um parto vaginal de nádegas planejado se a mãe for uma boa candidata.

Estudos recentes avaliaram acupuntura e moxabustão (combustão de agentes herbários para estimular pontos de acupuntura) para determinar seu papel na facilitação da versão espontânea do feto de nádegas. Até hoje, esses ensaios não descobriram benefício consistente para qualquer modo.

B. Manejo durante o trabalho de parto

1. Exame — As pacientes com apresentações pélvicas de um bebê são admitidas no hospital com o início do trabalho de parto ou quando ocorre ruptura espontânea das membranas por causa do risco aumentado de complicações do cordão umbilical. Na admissão, uma ultrassonografia repetida é obtida para confirmar o tipo de apresentação pélvica e para determinar a flexão da cabeça. O feto é novamente rastreado para malformações congênitas letais, tais como anencefalia, o que impediria cesariana por

complicações fetais. Uma história completa é obtida e um exame físico é realizado para avaliar o estado da mãe e do feto. Com base nesses achados, uma decisão deve ser tomada quanto à rota do parto (ver a seguir).

2. Monitoração fetal eletrônica — A monitoração da frequência cardíaca fetal eletrônica contínua é essencial durante o trabalho de parto. Se um eletrodo eletrocardiográfico fetal for necessário, deve-se ter cuidado para evitar lesão ao ânus fetal, ao períneo e à genitália quando colocar-se o eletrodo na parte de apresentação pélvica. Um cateter de pressão intrauterino pode ser utilizado para avaliar a frequência, a força e a duração das contrações uterinas. Com o cateter no local, o sofrimento fetal ou o trabalho de parto disfuncional podem ser facilmente identificados, e a decisão de prosseguir com uma cesariana tomada rapidamente para otimizar o resultado fetal.

3. Ocitocina — O uso de ocitocina no manejo do trabalho de parto de nádegas é controverso. Embora alguns obstetras condenem seu uso, outros utilizam ocitocina com benefício e sem complicações. Geralmente, a ocitocina deve ser administrada apenas se as contrações uterinas forem insuficientes para sustentar o progresso normal no trabalho de parto. A monitoração fetal e uterina contínua deve ser utilizada sempre que a ocitocina for administrada.

C. Parto

A decisão quanto à via de parto deve ser feita cuidadosamente com base individual. Os critérios para parto vaginal ou cesariana são descritos no Quadro 19-2.

Antes de 1975, quase todas as apresentações pélvicas de um bebê viável eram liberadas vaginalmente. A cesariana era reservada para indicações fetais específicas, tais como sofrimento ininterrupto ou prolapso do cordão umbilical, ou indicações maternas, tais como placenta prévia, descolamento da placenta ou falha no progresso do trabalho de parto. Porém, os bebês de apresentação de nádegas que nasciam vaginalmente tinham uma taxa de mortalidade cinco vezes mais alta em comparação às apresentações cefálicas.

Estudos recentes têm mostrado que a cesariana planejada diminui a morbidade e a mortalidade perinatal e neonatal, sem diferença na morbidade e mortalidade materna *versus* o parto de nádegas vaginal planejado. Assim, hoje a cesariana se tornou muito mais comum na apresentação pélvica. Apenas obstetras habilitados em técnicas de nádegas devem tentar qualquer parto de nádegas, seja vaginal ou cesariana. Todavia, é necessário familiaridade mais ampla com a técnica, porque o parto de nádegas vaginal imprevisto ainda é encontrado.

1. Cesariana — O tipo de incisão escolhida é extremamente importante. Se o segmento uterino inferior for bem desenvolvido, como é normalmente o caso das mulheres a termo no trabalho de parto, uma incisão transversa do “segmento inferior” é adequada para o parto facilitado. Em gestações prematuras, em um útero que não está em trabalho de parto, ou em muitos casos de má apresentação, o segmento uterino inferior pode ser muito estreito e uma incisão vertical baixa é quase sempre requerida para parto atraumático.

2. Parto vaginal — Os obstetras que desejam realizar um parto de nádegas vaginal devem ter experiência na manobra e devem

Quadro 19-2 Critérios para parto vaginal ou cesariana na apresentação pélvica

Parto vaginal	Cesariana
Apresentação pélvica incompleta	Peso fetal estimado de ≥ 3.500 g ou < 1.500 g
Idade gestacional de 34 semanas ou mais	Medidas pélvicas maternas limitofes ou contraídas
Peso fetal estimado de 2.000 a 3.500 g	Cabeça fetal em deflexão ou em hiperextensão
Cabeça fetal flexionada	Ruptura prolongada das membranas
Pelve materna adequada conforme determinado por pelvimetria com raio X (estreito pélvico com diâmetro transverso de 11,5 cm e diâmetro anteroposterior de 10,5 cm; pelve média com diâmetro transverso de 10 cm e diâmetro anteroposterior de 11,5 cm)	Parte de apresentação não insinuada Trabalho de parto disfuncional Primigesta mais velha Mãe com problemas de infertilidade ou história obstétrica insatisfatória Feto prematuro (idade gestacional de 25 a 34 semanas)
Sem indicações maternas ou fetais para cesariana	Muitos casos de apresentação pélvica completa ou podálica com mais de 25 semanas de gestação sem malformações congênitas letais detectáveis (para prevenir prolapso do cordão umbilical)
Feto pré-viável (idade gestacional < 25 semanas e peso < 700 g)	Feto com desacelerações variáveis na frequência cardíaca na monitoração eletrônica
Anomalias congênitas fetais letais documentadas	
Apresentação da mãe em trabalho de parto avançado sem sofrimento fetal ou materno, mesmo se a cesariana tenha sido originalmente planejada (um parto vaginal controlado, cuidadosamente realizado, é mais seguro nesses casos do que uma cesariana realizada precipitadamente)	Apresentação podálica

ser assistidos por três médicos: (1) um obstetra experiente que ajudará no parto; (2) um pediatra capaz de fornecer ressuscitação total do recém-nascido; e (3) um anestesista, para assegurar que a mãe esteja confortável e cooperativa durante o trabalho de parto e o parto. O tipo de anestesia requerida depende do tipo de parto de nádegas. As mulheres multíparas que passam por parto de nádegas espontâneo podem não precisar de anestesia ou precisar apenas de analgesia intravenosa para alívio da dor durante o trabalho de parto e um anestésico podendo durante o parto. A anestesia epidural também pode ser administrada durante o trabalho de parto ou antes da extração pélvica parcial, incluindo a aplicação de fórceps de Piper na cabeça derradeira. Em casos de emergência, o relaxamento completo do períneo e do útero é essencial para um resultado bem-sucedido. Isso é realizado por indução imediata de anestesia por inalação ou por administração de nitroglicerina intravenosa.

A. PARTO VAGINAL ESPONTÂNEO — Durante o parto espontâneo de um bebê na posição pélvica incompleta, o parto ocorre sem assistência e nenhuma manobra obstétrica é aplicada ao corpo. O feto transpõe a pelve materna conforme descrito abaixo, enquanto o cirurgião simplesmente sustenta o corpo à medida que ele é expulso.

A insinuação ocorre quando o diâmetro bitrocantérico do feto ultrapassou o plano do estreito pélvico. À medida que o feto desce na pelve (Fig. 19-2), as nádegas alcançam os músculos elevadores do ânus da pelve materna. Nesse ponto, ocorre rotação interna, por meio da qual o quadril anterior roda abaixo da sínfise púbica, resultando em uma posição transversa do sacro. O diâmetro bitrocantérico da pelve fetal está agora em uma posição anteroposterior dentro da pelve materna. As nádegas então se apresentam na saída pélvica e, ao emergirem, rodam de sacro transverso para sacro anterior. A coroação ocorre quando o diâmetro bitrocantérico passa sob a sínfise púbica. À medida que isso ocorre, os ombros entram no estreito pélvico com o diâmetro biacromial na posição transversa. À medida que ocorre a descida, o diâmetro biacromial roda para um diâmetro oblíquo ou anteroposterior, até o ombro anterior repousar abaixo da sínfise púbica. A liberação do ombro anterior ocorre à medida que ele desliza sob a sínfise púbica. A flexão do corpo para cima permite a liberação facilitada do ombro posterior sobre o períneo.

À medida que os ombros descem, a cabeça se insinua no estreito pélvico em uma posição transversa ou oblíqua. A rotação da cabeça para a posição occipício anterior ocorre quando ela entra na pelve média. O occipital então desliza sob a sínfise púbica e o restante da cabeça é liberado por flexão enquanto o queixo, a boca, o nariz e a testa deslizam sobre o períneo materno.

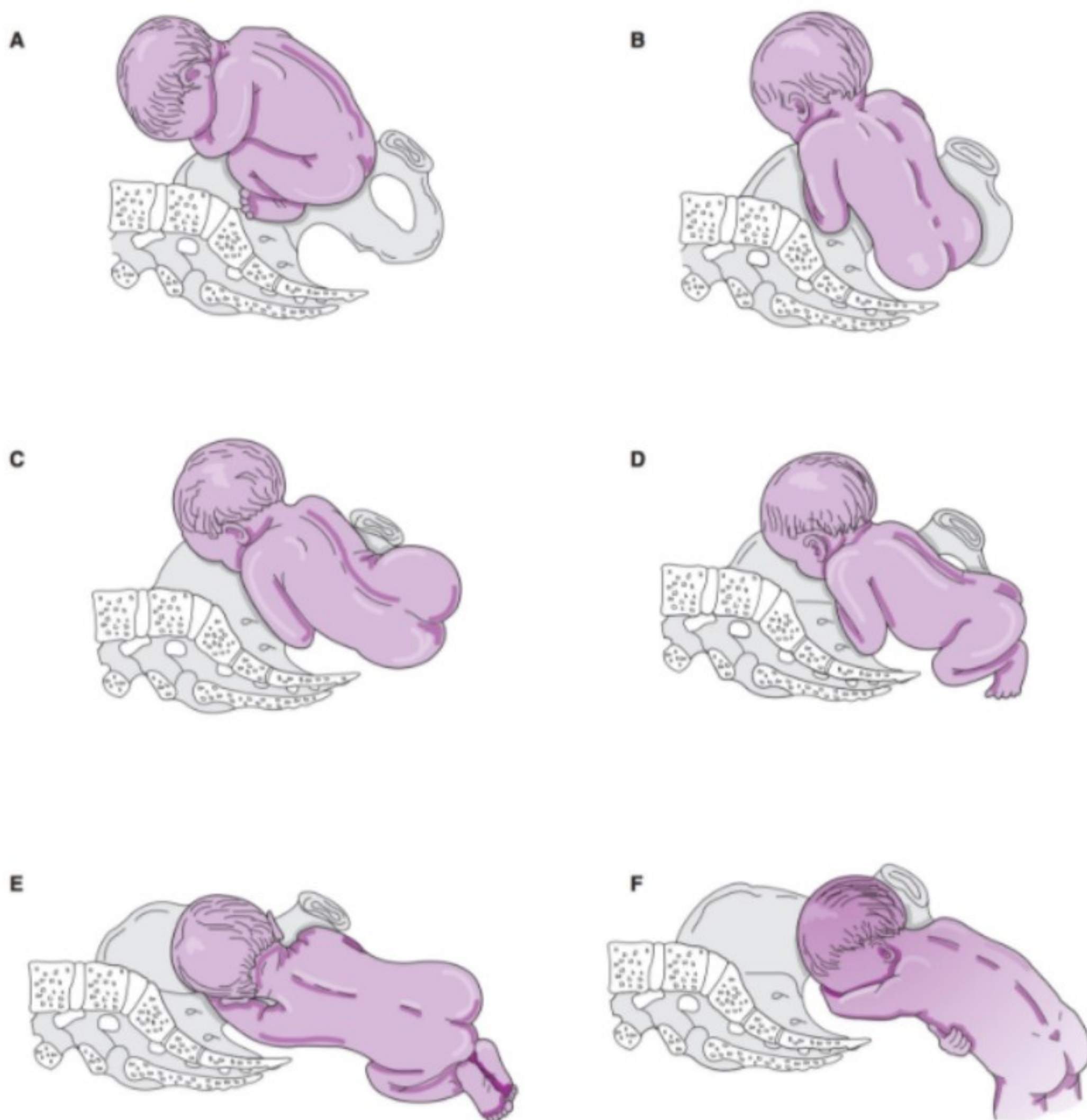
À medida que ocorre a liberação das nádegas, diâmetros cada vez maiores do corpo (bitrocantérico, biacromial, biparietal) entram na pelve, ao passo que na apresentação cefálica, o diâmetro maior (diâmetro biparietal) entra na pelve primeiro. Particularmente nos trabalhos de parto pré-termo, a cabeça é considerada maior do que o corpo e fornece uma melhor “cunha dilatada” à medida que ela passa pela cérvix e dentro da pelve. Os diâmetros bitrocantérico e biacromial menores podem descer para a pelve por meio de uma cérvix parcialmente dilatada, mas o

diâmetro biparietal maior pode ficar preso. O parto nesses casos é descrito mais adiante.

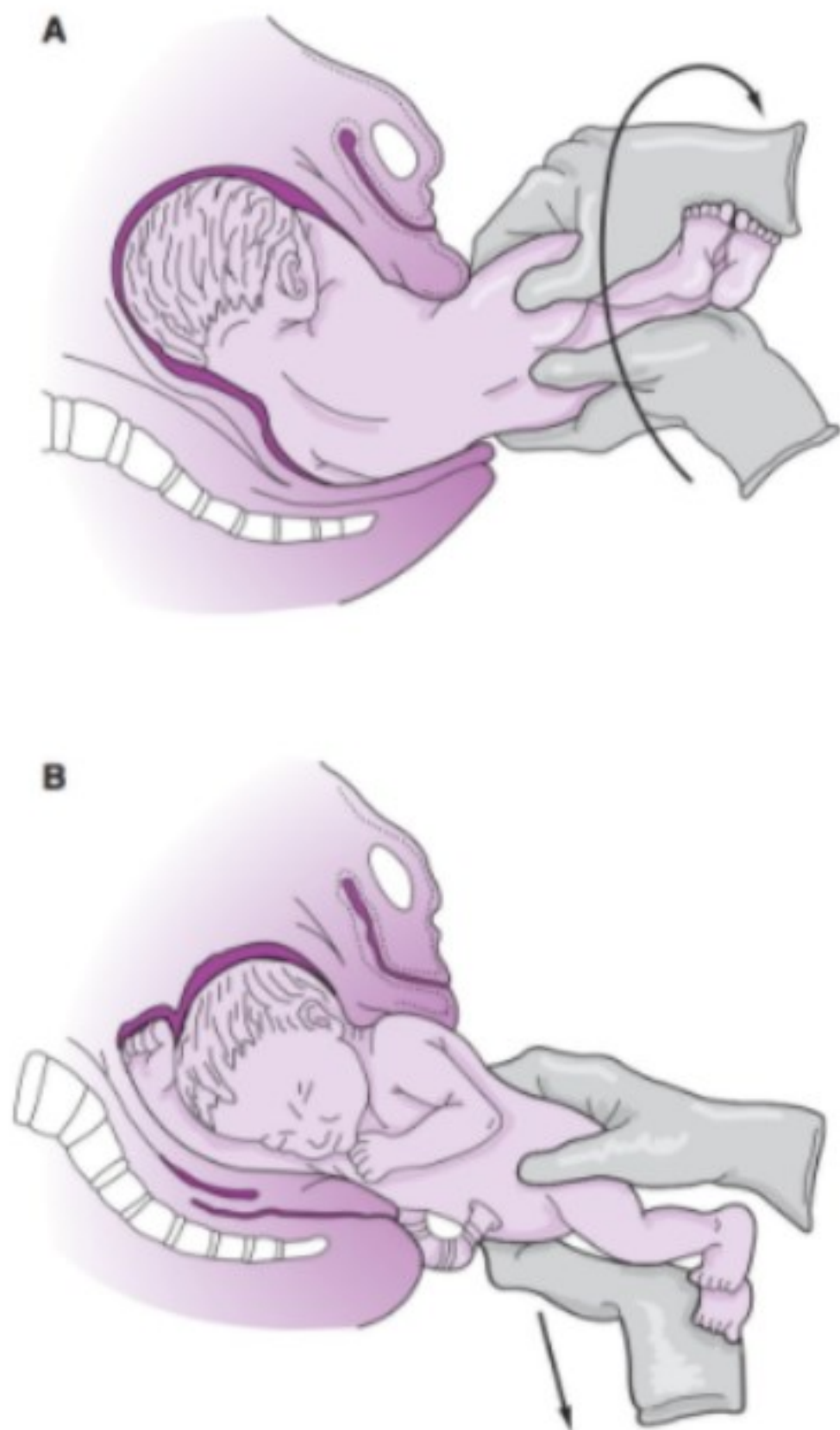
B. EXTRAÇÃO PÉLVICA PARCIAL — A extração pélvica parcial (extração pélvica assistida) é utilizada quando o médico percebe que o parto espontâneo não ocorrerá ou que o parto imediato é indicado por razões fetais ou maternas. O corpo pode liberar espontaneamente até o nível do umbigo. O médico então ajuda na liberação das pernas, dos ombros, dos braços e da cabeça.

À medida que o umbigo aparece no períneo materno, o médico coloca um dedo medial a uma coxa e depois à outra coxa, pressionando lateralmente à medida que a pelve fetal é rodada para o outro lado pelo assistente. Assim, a coxa é rodada externamente no quadril e resulta em flexão do joelho e liberação de uma perna, depois da outra. O tronco fetal é então envolvido em uma toalha para sustentar o corpo. Quando as duas escápulas estão visíveis, o corpo é girado no sentido anti-horário. O médico localiza o úmero direito e desliza lateralmente o braço por meio do tórax e fora do períneo (Fig. 19-3). De uma maneira similar, o corpo é rodado no sentido horário para liberar o braço esquerdo. Então, a cabeça sai espontaneamente levantando-se suavemente o corpo e aplicando pressão no fundo do útero para manter a flexão da cabeça fetal (Fig. 19-4). Durante a extração pélvica parcial, o ombro anterior pode ser difícil de liberar se ele estiver impactado atrás da sínfise púbica. Nesse caso, o corpo é suavemente levantado na direção da sínfise púbica e o médico insere uma mão ao longo da cavidade da pelve materna e identifica o úmero posterior do feto. Por meio de tração suave para baixo sobre o úmero, o braço posterior pode ser facilmente liberado, permitindo assim a expulsão mais fácil do ombro anterior e do braço.

O médico pode eleger auxiliar manualmente na liberação da cabeça realizando a **manobra de Mauriceau-Smellie-Veit** (Fig. 19-5). Nesse procedimento, os dedos indicador e médio de uma das mãos do médico são aplicados sobre o maxilar à medida que o corpo repousa sobre a palma da mão e o antebraço do médico. Dois dedos da outra mão do médico são aplicados em cada lado do pescoço com leve tração para baixo. Ao mesmo tempo, o corpo é elevado na direção da sínfise púbica, permitindo a liberação controlada da boca, do nariz e da testa sobre o períneo. Da mesma forma, o fórceps de Piper pode ser utilizado eletivamente ou quando a manobra de Mauriceau-Smellie-Veit falhar na liberação da cabeça. O fórceps de Piper só pode ser utilizado quando a cérvix está completamente dilatada e a cabeça é insinuada na pelve. Idealmente, a cabeça está em uma posição occipício anterior direta, mas uma posição occipício anterior esquerda ou direita é aceitável. O fórceps de Piper não deve ser utilizado nas posições occipício transversas porque pode resultar em lesão fetal ou materna importante. Um assistente sustenta e eleva levemente o tronco fetal enquanto o médico coloca cada colher do fórceps junto aos ossos parietais fetais (Fig. 19-6). Após a colocação adequada ser confirmada, o fórceps é travado e uma tração suave é aplicada para flexionar e liberar a cabeça sobre o períneo. Uma episiotomia na linha média é muitas vezes indicada para permitir aplicação mais fácil do fórceps e para liberação.



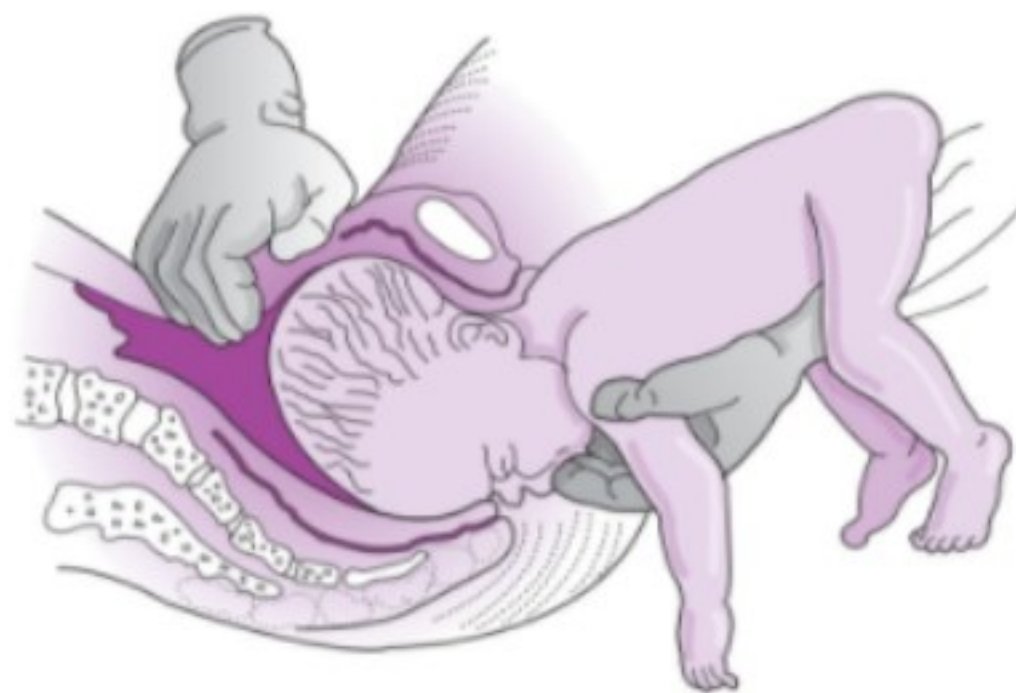
▲ **Figura 19-2** Mecanismo de trabalho de parto no parto de nádegas. **A:** Mecanismo de parto de nádegas. Sacro transverso direito no início do trabalho de parto; insinuação das nádegas geralmente ocorre no diâmetro oblíquo ou transverso da borda pélvica. **B:** Início do segundo estágio. As nádegas alcançaram o soalho pélvico e ocorreu rotação interna de modo que o diâmetro bitrocantérico situa-se no diâmetro anteroposterior da saída pélvica. **C:** Final do segundo estágio. A nádega anterior aparece na vulva por flexão lateral do tronco ao redor da sínfise púbica. Os ombros ainda não se insinuaram na pelve. **D:** As nádegas foram expulsas e os ombros estão se ajustando para insinuação no diâmetro transverso da borda. Esse movimento provoca rotação externa das nádegas expulsas de modo que as costas do feto tornam-se mais elevadas. **E:** Os ombros alcançaram o soalho pélvico e rodaram internamente de modo que o diâmetro biacromial situa-se no diâmetro AP da saída pélvica. Simultaneamente, as nádegas rodam anteriormente até 90°. Isso é chamado de **restituição**. A cabeça está insinuando na borda pélvica e a sutura sagital está no diâmetro transverso da borda. **F:** O ombro anterior sai por trás da sínfise púbica por flexão lateral do tronco liberado.



▲ **Figura 19-3** Liberação assistida dos ombros. **A:** Ombros insinuados, ombro posterior (esquerdo) no nível mais baixo na pelve do que o ombro anterior. **B:** Rotação do tronco fazendo com que o ombro posterior rode para anterior e deslize sob a sínfise púbica.

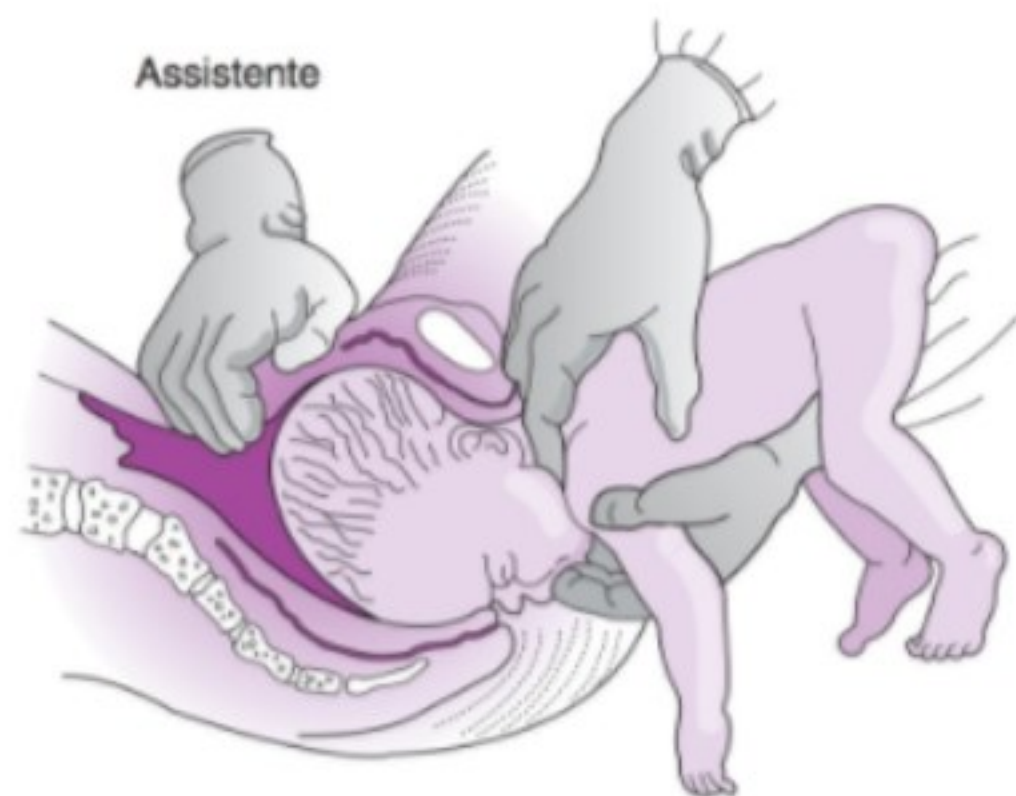
Se, após a liberação do corpo, a coluna permanecer na posição posterior e a rotação for malsucedida, a extração da cabeça em uma posição occipício posterior persistente pode ser realizada pela **manobra de Prague modificada**. Uma mão do médico sustenta os ombros por baixo, enquanto a outra mão eleva suavemente o corpo para cima na direção do abdome materno. Essa ação flexiona a cabeça dentro do canal de parto e resulta em liberação occipital sobre o períneo.

Nas apresentações pélvicas prematuras, a cérvix incompletamente dilatada pode permitir a liberação para um corpo menor, mas a cabeça relativamente grande pode ficar presa. A liberação imediata é obrigatória porque pode ocorrer asfixia grave levando à morte. A tração suave para baixo sobre os ombros combinada com pressão no fundo do útero aplicada por um assistente pode provocar a liberação. Se isso falhar, o anestesiologista deve administrar nitroglicerina ou anestesia por inalação para obter relaxamento completo do segmento uterino inferior e do soalho pélvico com nova tentativa na liberação.



▲ **Figura 19-4** Manobra para liberação da cabeça. Os dedos da mão esquerda são inseridos na boca do bebê ou sobre a sua mandíbula; a mão direita exerce pressão sobre a cabeça de cima para baixo. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Pernoll ML. *Benson and Pernoll's Handbook of Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.)

Se a liberação ainda não for realizada, **incisões de Dührssen** devem ser consideradas para preservar a vida fetal. As incisões são feitas na cérvix posterior na posição de 6 horas do relógio para afrouxar a cabeça presa. Ocasionalmente, incisões adicionais são necessárias nas posições de 2 horas e de 10 horas. As incisões de Dührssen invariavelmente liberam a cabeça fetal, mas as consequências maternas podem ser graves, com hemorragia resultante. Assim, esse procedimento deve ser realizado apenas em uma situação de emergência. A prevenção da prisão da cabeça pode ser feita por meio do parto de gestações pélvicas prematuras viáveis por cesariana.



▲ **Figura 19-5** Manobra de Mauriceau-Smellie-Veit para liberação da cabeça. Os dedos da mão esquerda são inseridos na boca do bebê ou sobre a sua mandíbula; os dedos da mão direita curvam-se sobre os ombros. Um assistente exerce pressão suprapúbica sobre a cabeça. (Reproduzida, com permissão, de Pernoll ML. *Benson and Pernoll's Handbook of Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.)

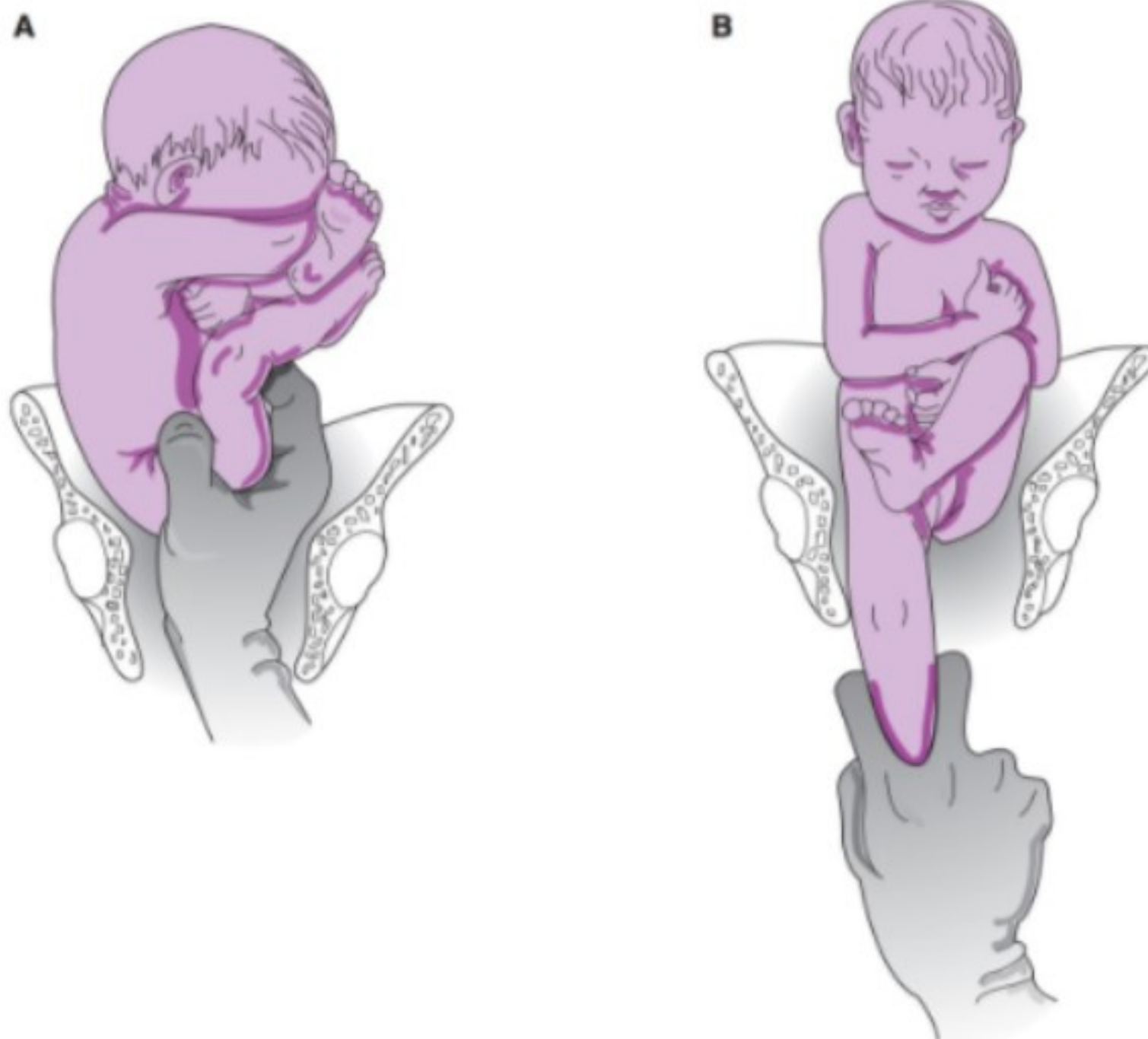


▲ **Figura 19-6** Aplicação de fórceps de Piper, usando uma tipoia de toalha. O fórceps é introduzido por baixo, primeiro a colher esquerda, atingindo diretamente nas posições pretendidas nas laterais da cabeça. (Reproduzida, com permissão, de Pernoll ML. *Benson and Pernoll's Handbook of Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.)

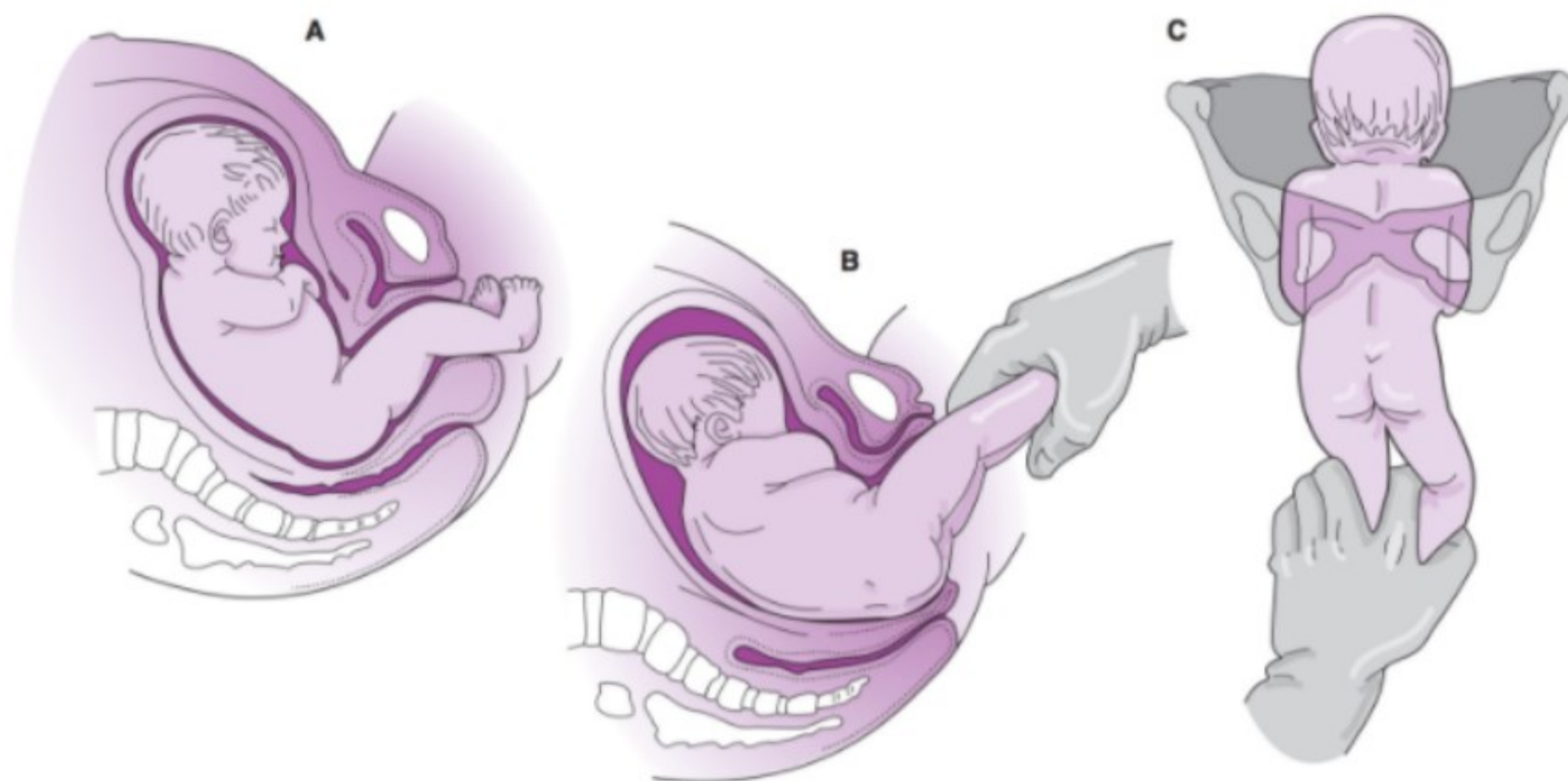
C. EXTRAÇÃO PÉLVICA TOTAL — Na extração pélvica total (Fig. 19-7), todo o corpo é liberado manualmente. Esse procedimento é usado apenas ocasionalmente, quando há sofrimento fetal e um parto rápido é indicado e sob determinadas condições no cenário de parto de um segundo gêmeo em uma posição não cefálica após expulsão vaginal de um primeiro gêmeo. A extração pélvica total tem sido praticamente substituída por cesariana na obstetrícia moderna.

Para apresentação completa ou podálica, a extração pélvica total é realizada agarrando-se inicialmente os dois pés e aplicando leve pressão para baixo até a liberação das nádegas (Fig. 19-8). Uma generosa episiotomia mediolateral ou na linha média é então realizada. O médico agarra suavemente a pelve fetal, com os dois polegares colocados diretamente sobre cada lado do sacro. A coluna é girada, se necessário, até ficar abaixo da sínfise púbica. Uma pressão suave, firme para baixo é aplicada ao corpo até as duas escápulas ficarem visíveis. Os ombros, os braços e a cabeça são liberados como na extração pélvica parcial.

Se o feto estiver na apresentação pélvica incompleta, o dedo indicador da mão direita deve ser inicialmente colocado na virilha anterior do feto e uma leve pressão para baixo deve ser aplicada (Fig. 19-9). À medida que o feto desce mais no canal de parto, o dedo indicador esquerdo é inserido na virilha posterior



▲ **Figura 19-7** Extração de nádegas. **A:** Abdução da coxa e a pressão na fossa poplíteica fazem com que o joelho flexione e se torne acessível. **B:** Liberação da perna por tração sobre o pé.

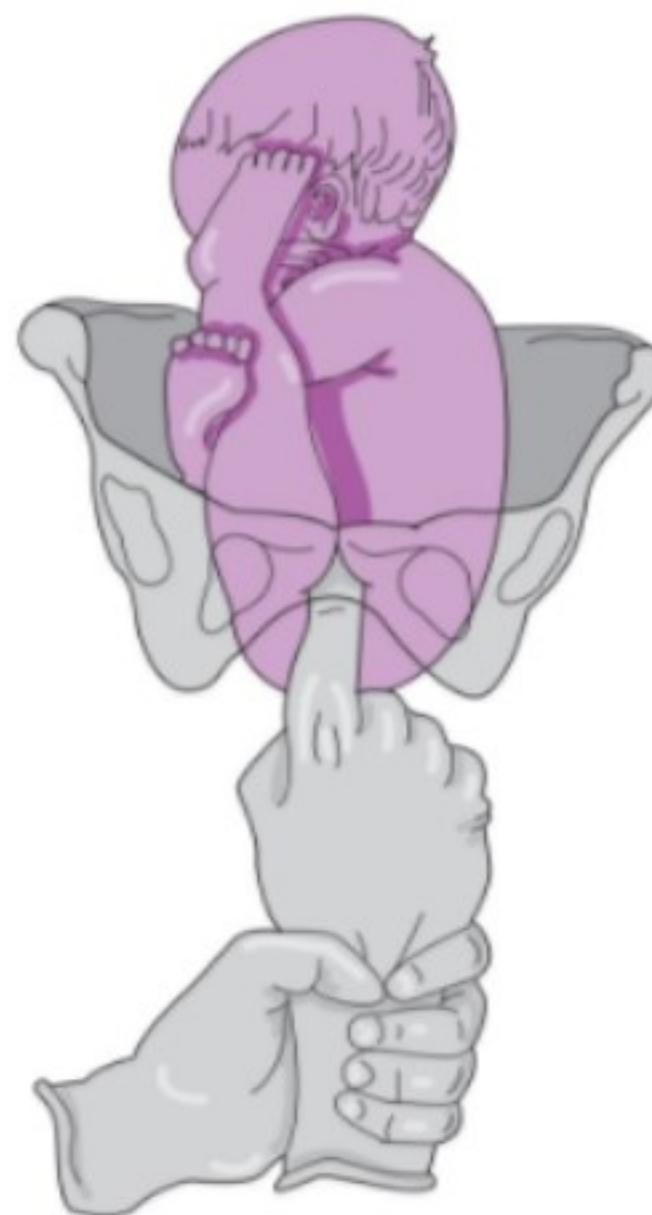


▲ **Figura 19-8** Extração pélvica. **A:** Nádegas trazidas para a face interna do sacro. **B:** Tração na perna anterior faz as nádegas avançarem e rodearem no diâmetro anteroposterior direto da pelve. Tração para baixo continuada provoca rotação anterior das costas. **C:** Tração para baixo adicional provoca insinuação dos ombros no diâmetro transversal do estreito pélvico.

e leve tração adicional para baixo é aplicada, até a liberação das nádegas por meio do introito vaginal (Fig. 19-10). O feto é gentilmente girado até a coluna repousar diretamente sob a sínfise púbica. Para liberar as pernas estendidas pelo canal de parto, o médico coloca o dedo indicador na fossa poplíteia de uma perna e aplica pressão para cima e para fora, fazendo com que o joelho flexione. À medida que o joelho flexiona, o pé é muitas vezes visto ou facilmente apalpado. A perna inferior é agarrada firmemente e suavemente liberada e a perna oposta é então liberada. O restante do corpo é extraído conforme descrito previamente para apresentação podálica.

D. VERSÃO PODÁLICA INTERNA — A versão podálica interna é hoje raramente usada devido à morbidade e mortalidade fetal e materna altas associadas ao procedimento. Ela é ocasionalmente realizada como um procedimento para salvar a vida ou nos casos de um segundo gêmeo não cefálico (ver Cap. 17 para liberação de um segundo gêmeo). A versão podálica interna é a única alternativa à cesariana para liberação rápida do segundo gêmeo em uma apresentação não cefálica se a versão cefálica externa falhar. Assim, quando a cesariana não está disponível ou quando surge uma condição com risco de morte (hemorragia materna devido à separação placentária prematura, sofrimento fetal, prolapso do cordão umbilical), a versão interna pode ser necessária.

Uma condição com risco de morte é a única indicação para versão podálica interna. A cérvix deve estar completamente dilatada e as membranas devem estar intactas. Um médico experiente



▲ **Figura 19-9** Liberação de nádegas com um dedo na virilha. O punho é sustentado com a outra mão. Quando a virilha posterior está acessível, o dedo indicador da outra mão é colocado na virilha para liberação completa das nádegas.



▲ **Figura 19-10** Flexão e abdução da coxa para liberar a perna estendida.

é crucial para o desempenho seguro desse procedimento. Em vários estudos franceses, a versão podálica interna foi considerada uma técnica confiável e efetiva com excelentes prognósticos maternos e fetais de longo prazo.

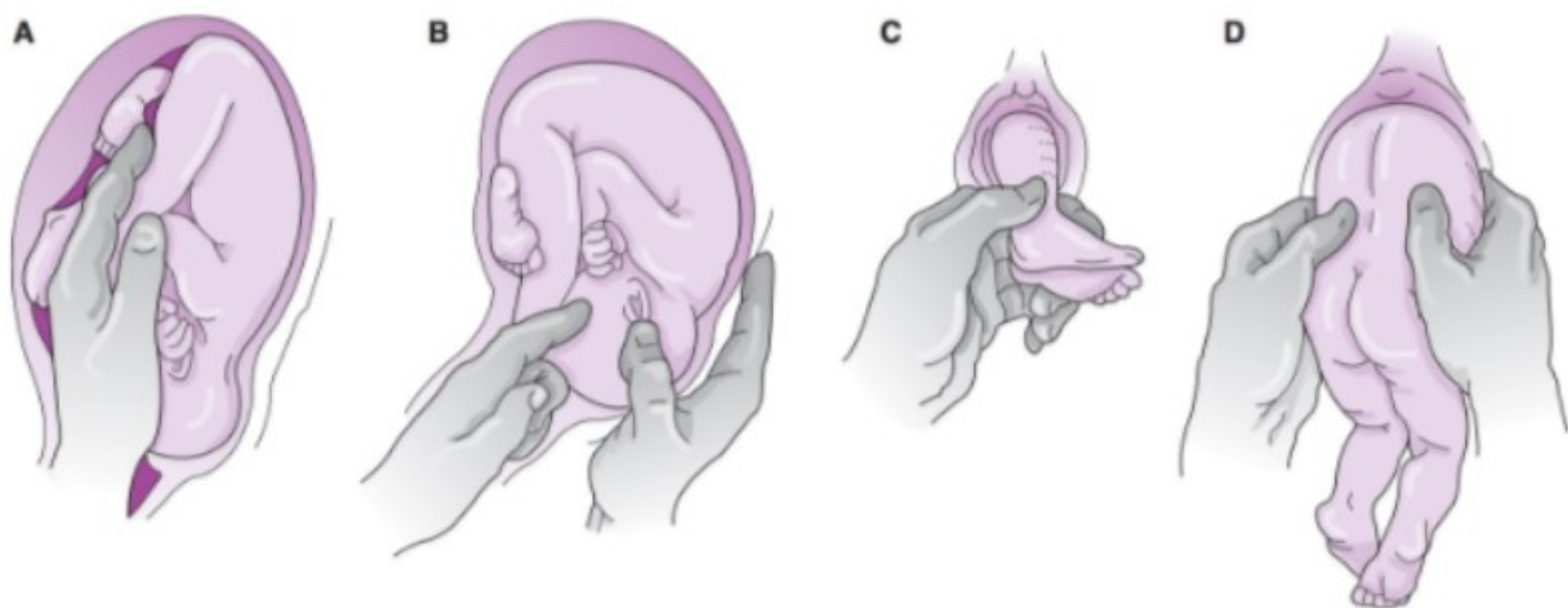
A versão podálica interna é contraindicada nos casos em que as membranas estão rotas ou oligo-hidrâmnio está presente, impedindo a versão facilitada. Esse procedimento não deve ser realizado por meio de uma cérvix parcialmente dilatada ou se o útero estiver firmemente contraído para baixo no corpo fetal. Contudo, estudos recentes têm indicado que a nitroglicerina intravenosa pode ser utilizada para fornecer relaxamento uterino transitório sem afetar o resultado materno ou fetal.

A versão podálica interna está associada com risco considerável de lesão traumática para o feto e para a mãe. Antes de 1950, quando esse procedimento era realizado com muito mais frequência, ruptura uterina associada e hemorragia causavam 5% de todas as mortes maternas. As taxas de mortalidade perinatal eram de 5 a 25% (primariamente devido à hemorragia intracerebral traumática e asfixia no nascimento). Trauma considerável no nascimento, incluindo fraturas ósseas longas, luxações, separações epifisárias e déficits do sistema nervoso central, também estava ligado a esse procedimento. Por isso, a versão podálica interna tem sido abandonada com raras exceções em favor da cesariana.

A versão podálica interna é realizada estabelecendo-se primeiro uma linha intravenosa para administração de líquidos parenterais, incluindo sangue. Sangue com prova cruzada deve estar disponível no banco de sangue do hospital. A anestesia é administrada para relaxar o útero. A paciente é então colocada na posição de litotomia. A mão do médico é inserida por meio da cérvix completamente dilatada ao longo do corpo fetal até os dois pés serem identificados e tração é aplicada para trazer os pés para dentro da pelve e para fora do introito. Depois, os dois pés são firmemente agarrados. Uma amniotomia é então realizada e tração dorsal é aplicada nas duas extremidades inferiores até os dois pés serem expulsos pela vagina. Uma extração pélvica total para liberação do corpo é então realizada (Fig. 19-11).

► Prognóstico

A incidência de cesariana para parto de nádegas tem crescido uniformemente, de cerca de 30% em 1970 para 85% em 1999. Uma revisão recente dos partos de nádegas na Califórnia revelou uma taxa de cesariana de 88%, com mais partos vaginais realizados em hospitais públicos e muito menos em instituições privadas. Um número menor de profissionais são habilitados atualmente em parto de nádegas vaginal e, embora a liberdade acadêmica



▲ **Figura 19-11** Versão podálica interna e extração. **A:** Os pés são agarrados. **B:** O bebê é girado; a mão sobre o abdome empurra a cabeça na direção do fundo do útero. **C:** Os pés são extraídos. **D:** O tronco é liberado. A partir desse ponto em diante, o procedimento é o mesmo que para o parto de nádegas não complicado.

sustente seu ensino, existem números insuficientes de partos de nádegas vaginais para ensinar adequadamente esse procedimento na maioria das instituições. Deve-se observar que a cesariana para o feto imaturo ou malformado não melhora as chances de sobrevivência perinatal; o parto vaginal deve ser realizado nesses casos.

O Term Breech Trial Collaborative Group recentemente conduziu um estudo controlado randomizado para comparar cesariana planejada com parto vaginal para gestações selecionadas com apresentação pélvica. Eles descobriram que os fetos de mulheres que realizaram cesariana planejada tinham menos probabilidade de morrer ou de experimentar resultados insatisfatórios no período neonatal imediato do que os fetos de mulheres que realizaram parto vaginal. Não houve diferença nos dois grupos quanto à mortalidade materna ou morbidade grave. Eles concluíram que uma política de cesariana planejada resultará em sete cesarianas para evitar uma morte infantil ou morbidade grave. Em virtude dos resultados desse estudo, o American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda cesariana planejada para apresentações pélvicas persistentes a termo.

APRESENTAÇÃO COMPOSTA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ *Apresentação composta* é o prolapso de uma extremidade fetal ao lado da parte de apresentação.
- ▶ O prolapso da mão na apresentação cefálica é mais comum, seguido pelo prolapso de uma extremidade superior na apresentação pélvica. O prolapso de uma extremidade inferior na apresentação cefálica é relativamente raro.
- ▶ Apresentações compostas são raras, ocorrendo em apenas uma em 1.000 gestações.

▶ Patogênese

Fatores obstétricos que previnem a descida da parte de apresentação no estreito pélvico predispõem ao prolapso de uma extremidade ao lado da parte de apresentação (i.e., prematuridade, desproporção cefalopélvica, gestação múltipla, grande multiparidade e polidrâmnio). A prematuridade ocorre em mais de 50% das apresentações compostas. Em gestações gemelares, mais de 90% das apresentações compostas estão associadas ao segundo gêmeo.

Devido à aplicação insatisfatória da parte de apresentação à cérvice encontrada nas apresentações compostas, o prolapso do cordão umbilical é comum (ocorrendo em 11 a 20% dos casos) e é um colaborador principal para a perda fetal durante o trabalho de parto.

▶ Achados clínicos

O diagnóstico de apresentação composta é feito por palpação de uma extremidade fetal adjacente à parte de apresentação no exame vaginal. O diagnóstico geralmente é feito durante o trabalho de parto; à medida que a cérvice se dilata, a extremidade prolapsada é mais facilmente apalpada ao lado do vértice ou das

nádegas. Pode-se suspeitar de apresentação composta se houver pouco progresso no trabalho de parto, principalmente quando não ocorre insinuação da parte de apresentação durante a fase ativa. Se o diagnóstico de apresentação composta é suscitado, mas incerto, a ultrassonografia pode ser utilizado para localizar a posição das extremidades e procurar malformações.

▶ Complicações

O prolapso do cordão umbilical é um risco em todos os casos de apresentação composta, e deve-se realizar a monitoração contínua da frequência cardíaca fetal para detectar sofrimento fetal ou mudanças na frequência cardíaca fetal. As complicações do cordão umbilical devem ser tratadas por cesariana imediata (ver a seguir).

▶ Tratamento

O manejo da apresentação composta depende da idade gestacional e do tipo de apresentação. Como 50% das apresentações compostas estão associadas à prematuridade, a viabilidade do feto deve ser documentada antes do parto. Se o feto for considerado não viável, o trabalho de parto deve ser permitido, e o parto vaginal, antecipado. O tamanho pequeno do feto torna incomum a distocia ou parto vaginal difícil.

O trabalho de parto pode ser permitido e o parto vaginal antecipado em apresentações cefálicas viáveis com prolapso de uma mão. Esses casos geralmente não apresentam dificuldade no trabalho de parto ou no parto porque a mão move-se para cima dentro do segmento uterino inferior à medida que a cabeça desce no canal do parto. Portanto, o manejo expectante (ao contrário da redução manual da mão fetal no útero) geralmente é aconselhado.

▶ Prognóstico

As apresentações compostas têm sido associadas historicamente com taxas de mortalidade perinatal que variam de 9 a 19%. Os fatores contribuintes são prematuridade, prolapso de cordão umbilical e parto vaginal traumático.

DISTOCIA DE OMBRO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ *Distocia de ombro* é definida como uma incapacidade de liberar os ombros após a cabeça ser liberada.
- ▶ Caracteristicamente, após a cabeça ser liberada, o queixo pressiona firmemente contra o períneo enquanto o ombro anterior torna-se preso atrás da sínfise púbica.
- ▶ Essa condição é uma emergência obstétrica aguda que requer manejo imediato, experiente a fim de prevenir dano fetal importante ou morte.
- ▶ A incidência de distocia de ombro varia de 0,15 a 1,7% de todos os partos vaginais.

► Patogênese

Os fatores de risco primários que podem influenciar o manejo clínico são macrosomia fetal, diabetes melito gestacional ou prévio, história de distocia de ombro em um parto anterior, um segundo estágio de trabalho de parto prolongado e parto instrumentado, principalmente um parto pélvico médio. Outros fatores de risco, tais como uma história de um bebê macrosômico, obesidade materna, multiparidade e gravidez pós-termo, são mediados por meio dos fatores de risco primários. Contudo, muitas mulheres que têm distocia de ombro não possuem combinação de fatores de risco que permita identificação clinicamente útil.

► Prevenção

Esforços no foco de prevenção em pacientes com os fatores de risco clinicamente importantes: história de distocia de ombro, macrosomia por peso fetal estimado (PFE), diabetes, segundo estágio de trabalho de parto prolongado e parto instrumentado. Embora nenhum estudo tenha mostrado conclusivamente que oferecer cesariana na presença de várias combinações desses fatores de risco seja aconselhável a partir de uma análise de risco-benefício, muitos profissionais aplicam alguns ou todos esses em uma tentativa de reduzir o risco de distocia de ombro. Um exemplo de uma abordagem segue.

1. Distocia de ombro prévia: oferecer cesariana.
2. Lesão no plexo braquial prévia: sugerir fortemente a cesariana.
3. Não diabética com macrosomia por PFE (limiares variados aplicados entre 4.500 e 5.000 g): oferecer cesariana.
4. Diabética com macrosomia (limiares variados aplicados entre 4.000 e 4.500 g): oferecer cesariana.
5. Macrosomia por PFE: evitar parto instrumentado.

Deve ser observado que a indução do trabalho de parto em uma mulher não diabética devido à suspeita de macrosomia fetal não diminui a ocorrência de distocia de ombro nem diminui a taxa de cesariana.

► Achados clínicos

A distocia de ombro deve ser prevista em virtude de qualquer indicação de macrosomia. O diagnóstico é confirmado quando uma leve pressão para baixo sobre a cabeça fracassa na liberação do ombro anterior por trás da sínfise púbica. Nesse ponto, o feto está em risco de asfixia, visto que ele não pode expandir o tórax para respirar e a circulação do cordão umbilical é comprimida dentro do canal de parto. Diante desse dilema assustador, o médico inexperiente muitas vezes continua aplicando pressão para baixo sobre a cabeça em uma tentativa inútil de liberar o ombro anterior. Tal ação deve ser evitada, não apenas porque é ineficaz, mas também porque pode danificar potencialmente o plexo braquial e resultar em paralisia de Erb permanente. Várias manobras projetadas para aliviar a distocia de ombro sem aumentar a tração foram descritas. Nenhuma sequência específica dessas manobras mostrou ser superior a qualquer outra, mas uma abordagem sensata baseada

na facilidade de desempenho e nas limitações de risco pode ser descrita. Inicialmente, o médico coloca uma mão no canal de parto para avaliar a saída posterior. Se inadequada, realiza-se uma episiotomia ou uma proctoepisiotomia. Ao mesmo tempo, os assistentes, que incluem um pediatra e um anestesiologista, são convocados para ajudar na liberação.

► Complicações

As lesões de nascimento relacionadas à distocia de ombro incluem fratura do úmero ou da clavícula e lesão no plexo braquial (paralisia de Erb). As fraturas do úmero e da clavícula geralmente consolidam-se sem sequelas e a maioria das lesões do plexo braquial se resolve com mínimo ou nenhum déficit neurológico detectável durante o período neonatal. Contudo, aproximadamente 10% dos casos de paralisia de Erb não se resolvem. Estudos que tentam distinguir o curso clínico de pacientes com lesões permanentes daquelas com lesões transitórias não encontraram características clinicamente distintas. Alguns casos graves de distocia de ombro podem levar à encefalopatia hipóxica-isquêmica e à possível morte. As complicações maternas da distocia de ombro incluem hemorragia pós-parto e lacerações envolvendo a cérvice, a vagina e o períneo.

► Tratamento

A manobra de McRoberts deve ser utilizada inicialmente porque ela é simples e resolve a distocia de ombro em 42% dos casos. As pernas maternas são hiperflexionadas sobre o abdome materno, resultando em achatamento do sacro e rotação da sínfise púbica na direção da cabeça. Se os ombros permanecerem presos, um assistente deve aplicar pressão suprapúbica para desalojar o ombro anterior enquanto leve pressão para baixo sobre a cabeça é aplicada. A pressão suprapúbica e/ou proctoepisiotomia aumenta as taxas de sucesso para cerca de 54 e 58%. Se essas tentativas fracassarem, o examinador pode tentar rodar os ombros do feto na posição oblíqua colocando dois dedos contra o ombro posterior e empurrando-o para o tórax fetal (manobra de Rubin) ou empurrando o ombro posterior para as costas do feto (manobra de Wood) de uma maneira espiralada.

Se as manobras falharem, a liberação do braço posterior (manobra de Barnum) é indicada. A mão do obstetra é inserida posteriormente no orifício do sacro materno e o braço posterior do feto é identificado. Uma pressão suave do dedo indicador do examinador sobre a fossa antecubital do feto causará flexão do braço. À medida que o braço flexiona sobre o tórax, o antebraço é gentilmente agarrado e a mão e o antebraço são suavemente liberados do canal de parto. Se isso não ocorrer, o tronco pode ser girado para trazer o braço livre anteriormente, resultando na liberação. Fratura intencional da clavícula também pode ser realizada, preferivelmente em uma direção distante dos pulmões fetais. Essa ação diminui o tamanho da cintura escapular e deve facilitar a liberação.

Por fim, se todas as técnicas anteriores falharem, pode ser realizada uma manobra de Zavanelli, na qual a cabeça fetal é reposicionada em antecipação à cesariana. Uma sinfisiotomia subcutânea também pode ser realizada para permitir a liberação dos ombros fetais. Esses dois procedimentos podem ser muito

difíceis, estão associados com alta morbidade materna e fetal e devem ser realizados apenas quando outras manobras convencionais falharem.

► Prognóstico

As mulheres com uma história de distocia de ombro em uma gestação anterior possuem risco aumentado de distocia de ombro em gestações futuras. Dados retrospectivos colocam esse risco de recorrência em 1 a 25%. É sensato oferecer cesariana em gestações futuras para as mulheres com uma história de distocia de ombro.

PROLAPSO DO CORDÃO UMBILICAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- *Prolapso do cordão umbilical* é definido como a descida do cordão umbilical para o segmento uterino inferior, onde ele pode ficar adjacente à parte de apresentação (prolapso de cordão oculto) ou abaixo da parte de apresentação (prolapso de cordão evidente) (Fig. 19-12).
- No prolapso oculto, o cordão umbilical não pode ser palpado durante o exame pélvico, ao passo que na apresentação funicular, que é caracterizada por prolapso do cordão umbilical abaixo do nível da parte de apresentação antes de ocorrer ruptura das membranas, o cordão muitas vezes pode ser facilmente palpado por meio das membranas.
- O prolapso de cordão evidente está associado à ruptura das membranas e ao deslocamento do cordão umbilical para a vagina, muitas vezes por meio do introito.

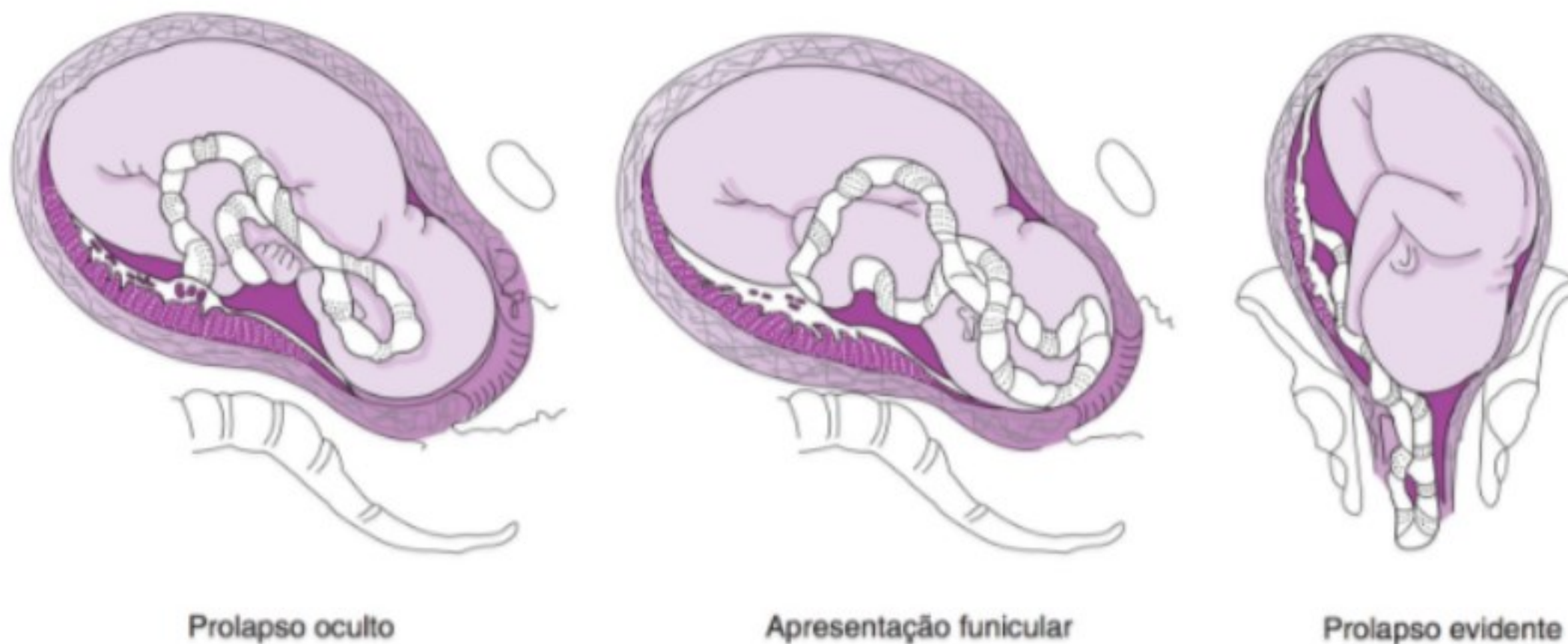
O prolapso do cordão umbilical para o nível da parte de apresentação ou abaixo dela expõe o cordão à compressão intermitente entre a parte de apresentação e o estreito pélvico, a cérvix ou o canal vaginal. A compressão do cordão umbilical compromete a circulação fetal e, dependendo da duração e da intensidade da compressão, pode levar à hipoxia fetal, dano cerebral e morte. No prolapso de cordão evidente, a exposição do cordão umbilical ao ar causa irritação e resfriamento do mesmo, resultando em vasoespasmos adicionais aos seus vasos. Por essas razões, o prolapso de cordão é considerado uma emergência obstétrica.

A incidência de prolapso de cordão umbilical evidente em apresentações cefálicas é de 0,5%; pélvica incompleta, 0,5%; pélvica completa, 5%; pélvica podálica, 15%; e transversa, 20%. A incidência de prolapso oculto é desconhecida porque ele só pode ser detectado por alterações na frequência cardíaca fetal características de compressão do cordão umbilical. Contudo, algum grau de prolapso oculto parece ser comum, visto que até 50% dos trabalhos de parto monitorados demonstram alterações na frequência cardíaca fetal compatíveis com compressão do cordão umbilical. Em muitos casos, a compressão é transitória e pode ser retificada simplesmente mudando a posição da paciente.

Seja evidente ou oculto, o prolapso do cordão umbilical é associado com taxas significativas de morbidade e mortalidade perinatal por causa da compressão intermitente do fluxo sanguíneo e da hipoxia fetal resultante. A taxa de mortalidade perinatal associada a todos os casos de prolapso de cordão umbilical evidente se aproxima de 20%. A prematuridade, que é um fator contribuinte para a incidência de prolapso de cordão umbilical, é responsável por uma porção considerável dessa perda perinatal.

► Patogênese

Qualquer condição obstétrica que predisponha à aplicação insatisfatória da parte de apresentação fetal à cérvix pode resultar em prolapso do cordão umbilical. O prolapso do cordão está associado à prematuridade (menos de 34 semanas de gestação), apresentações anormais (pélvica, de frente, composta, de face,



Prolapso oculto

Apresentação funicular

Prolapso evidente

▲ **Figura 19-12** Tipos de prolapso de cordão.

transversa), posições occipitoposteriores da cabeça, tumores pélvicos, multiparidade, placenta prévia, placenta baixa e desproporção cefalopélvica. Além disso, o prolapso de cordão pode ocorrer com poli-hidrânio, gestação múltipla ou ruptura prematura das membranas ocorrendo antes da insinuação da parte de apresentação. Um estudo recente revelou que a intervenção obstétrica contribui para quase metade dos casos de prolapso de cordão umbilical. Os exemplos citados incluem amniotomia, aplicação de eletrodo no escalpo, inserção de cateter de pressão intrauterino, tentativa de versão cefálica externa e manejo expectante de ruptura prematura das membranas pré-termo.

► Prevenção

As pacientes com risco de prolapso de cordão umbilical devem ser tratadas como pacientes de alto risco. As pacientes com má apresentação fetal ou com apresentações cefálicas insatisfatoriamente aplicadas devem ser consideradas para exame ultrassonográfico no início do trabalho de parto para determinar a posição fetal e a posição do cordão dentro da cavidade uterina. Como muitos prolapsos ocorrem durante o trabalho de parto à medida que a cérvix dilata-se, as pacientes com risco de prolapso de cordão devem ser continuamente monitoradas para detectar anormalidades da frequência cardíaca fetal. A ruptura artificial das membranas deve ser evitada até a parte de apresentação estar bem aplicada à cérvix. No momento da ruptura espontânea das membranas, um exame pélvico cuidadoso e imediato deve ser realizado para descartar prolapso de cordão. Se amniotomia for requerida e a parte de apresentação permanecer sem insinuação, pode-se perfurar as membranas com agulha cuidadosamente e liberar lentamente o líquido amniótico até a parte de apresentação ajustar-se na cérvix.

► Achados clínicos

A. Prolapso de cordão evidente

O prolapso de cordão evidente pode ser diagnosticado simplesmente visualizando-se o cordão se projetando pelo introito ou apalpando as alças do cordão no canal vaginal.

B. Apresentação funicular

O diagnóstico de apresentação funicular é realizado por exame pélvico se as alças do cordão forem apalpadas por meio das membranas. A detecção anteparto de apresentação funicular é discutida a seguir.

C. Prolapso oculto

O prolapso oculto raramente é apalpado durante o exame pélvico. Essa condição pode ser verificada apenas se alterações da frequência cardíaca fetal (desacelerações variáveis, bradicardia, ou ambas) associadas com compressão intermitente do cordão umbilical forem detectadas durante a monitoração.

► Complicações

A. Fetais

O feto em boa condição cujo bem-estar é colocado em risco por compressão do cordão umbilical pode exibir grave e abrupta

mudança para o paciente e para o obstetra. Desacelerações variáveis da frequência cardíaca ocorrerão durante as contrações uterinas, com retorno imediato da frequência cardíaca ao normal à medida que cada contração cessa. Se a compressão do cordão for completa e prolongada, ocorre bradicardia fetal. Desacelerações variáveis, persistentes, graves e bradicardia levam ao desenvolvimento de hipoxia, acidose metabólica e eventual dano ou morte. À medida que o estado fetal se deteriora, a atividade diminui e eventualmente cessa. Coloração de mecônio no líquido amniótico pode ser observada no momento da ruptura das membranas.

B. Maternas

A cesariana é um procedimento cirúrgico importante com complicações anestésicas, hemorrágicas e cirúrgicas conhecidas. Esses riscos devem ser ponderados em relação ao risco real para o feto de hipoxia continuada se o trabalho de parto continuar.

Os riscos maternos encontrados no parto vaginal incluem laceração da cérvix, da vagina ou do períneo, resultante de um parto realizado apressadamente.

C. Neonatais

O neonato no parto pode ser hipóxico, acidótico ou moribundo. Uma equipe pediátrica deve estar presente para realizar ressuscitação imediata do recém-nascido.

► Tratamento

A. Prolapso de cordão evidente

O diagnóstico de prolapso de cordão evidente demanda ação imediata para preservar a vida do feto. Um exame pélvico imediato deve ser realizado para determinar apagamento e dilatação cervical, posição da parte de apresentação e força e frequência de pulsações dentro dos vasos do cordão. Se o feto é viável, a paciente deve ser colocada na posição com os joelhos no tórax e o examinador deve aplicar pressão contínua para cima contra a parte de apresentação para levantar e manter o feto longe do cordão com prolapso até que as preparações para a cesariana estejam completas. Alternativamente, 400 a 700 mL de solução salina podem ser despejados gota a gota na bexiga a fim de elevar a parte de apresentação. O oxigênio deve ser dado para a mãe até o anestesista estar preparado para administrar um anestésico por inalação de ação rápida para o parto. A redução bem-sucedida do prolapso do cordão umbilical tem sido descrita, mas essa tentativa pode piorar as alterações da frequência cardíaca fetal e não deve retardar a preparação para a cesariana. O parto abdominal deve ser feito o mais rápido possível por meio de uma incisão abdominal generosa na linha média, e uma equipe pediátrica deve estar de prontidão no caso de necessidade de ressuscitação imediata do recém-nascido.

B. Prolapso de cordão oculto

Se os padrões de compressão do cordão (desacelerações variáveis) da frequência cardíaca fetal forem reconhecidos durante o trabalho de parto, um exame pélvico imediato deve ser realizado

para descartar prolapso de cordão evidente. Se houver suspeita de prolapso de cordão oculto, a paciente deve ser colocada na posição de Trendelenburg ou de Sims lateral em uma tentativa de aliviar a compressão do cordão. Se a frequência cardíaca fetal retornar ao normal, o trabalho de parto pode continuar, contanto que não ocorra lesão fetal adicional. Deve-se administrar oxigênio para a mãe e a frequência cardíaca fetal deve ser eletronicamente monitorada de forma contínua. Amnioinfusão pode ser realizada via cateter de pressão intrauterino a fim de despejar líquido gota a gota dentro da cavidade uterina e possivelmente diminuir a incidência de desacelerações variáveis. Se o padrão de compressão do cordão persistir ou recorrer ao ponto de risco fetal (desacelerações variáveis moderadas a graves ou bradicardia), uma cesariana rápida deve ser realizada.

C. Apresentação funicular

A paciente a termo com apresentação funicular deve fazer cesariana antes da ruptura das membranas. Contudo, não há consenso sobre o manejo se o feto for prematuro. A abordagem mais conservadora é hospitalizar a paciente em repouso no leito na posição de Sims ou de Trendelenburg em uma tentativa de reposicionar o cordão dentro da cavidade uterina. Exames ultrassonográficos em série devem ser realizados para determinar a posição do cordão, a apresentação e a idade gestacional.

D. Via de parto

O parto vaginal pode ser realizado de forma bem-sucedida em casos de prolapso de cordão evidente ou oculto se, no momento do prolapso, a cérvix estiver completamente dilatada, a desproporção cefalopélvica não for prevista e um médico experiente determinar que o parto é iminente. A versão podálica interna, a rotação de fórceps médio ou qualquer outra técnica cirúrgica é geralmente mais perigosa para a mãe e para o feto nessa situação do que uma cesariana realizada criteriosamente. A cesariana é a via de parto preferida em muitos casos. O parto vaginal é a rota de escolha para o feto pré-viável ou morto.

► Prognóstico

A. Materno

As complicações maternas incluem aquelas relacionadas com anestesia, perda sanguínea e infecção após cesariana ou parto vaginal cirúrgico. A recuperação materna em geral é completa.

B. Neonatal

Embora o prognóstico do prolapso de cordão intraparto tenha melhorado muito, as taxas de morbidade e mortalidade fetal ainda podem ser altas, dependendo do grau e da duração da compressão do cordão umbilical que ocorre antes que o diagnóstico seja feito e a ressuscitação neonatal seja iniciada. Se o diagnóstico é feito precocemente e a duração da oclusão completa do cordão for inferior a 5 minutos, o prognóstico é bom. A idade gestacional e o trauma no parto também afetam o resultado neonatal final. Se a oclusão completa do cordão ocorreu por

mais de 5 minutos ou se ocorreu oclusão parcial intermitente do cordão durante um período de tempo prolongado, pode ocorrer dano ou morte fetal.

Alouini S, et al. Management of umbilical cord prolapse and neonatal outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39:471-477. PMID: 20609529.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion N°. 340. Mode of term singleton breech delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:235-237. PMID: 16816088.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *External Cephalic Version. ACOG Practice Bulletin N°. 13*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Shoulder Dystocia. ACOG Practice Bulletin N°. 40*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2002.

Athukorala C, et al. Intrapartum interventions for preventing shoulder dystocia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005543. PMID: 17054263.

Bingham J, et al. Recurrent shoulder dystocia: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:183-188. PMID: 20214833.

Boyle JJ, Katz VL. Umbilical cord prolapse in current obstetric practice. *J Reprod Med* 2005;50:303-306. PMID: 15971477.

Burgos J, et al. A prospective study of the factors associated with the success rate of external cephalic version for breech presentation at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;112:48-51. PMID: 20870233.

Chauhan SP, et al. Shoulder dystocia with and without brachial plexus injury: Experience from three centers. *Am J Perinatol* 2007;24:365-371. PMID: 17566948.

Chinnock M, Robson S. Obstetric trainees' experience in vaginal breech delivery: Implications for future practice. *Obstet Gynecol* 2007;110:900-903. PMID: 17906026.

Collaris R, Tan PC. Oral nifedipine versus subcutaneous terbutaline tocolysis for external cephalic version: A double-blind randomized trial. *BJOG* 2009;116:74-80. PMID: 19087079.

Dilbaz B, et al. Risk factors and perinatal outcomes associated with umbilical cord prolapse. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:104-107. PMID: 16538441.

Doumouchsis SK, Arulkumaran S. Are all brachial plexus injuries caused by shoulder dystocia? *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:615-623. PMID: 16961859.

Doyle NM, et al. Outcomes of term vaginal breech delivery. *Am J Perinatol* 2005;22:325-328. PMID: 16118722.

Esakoff TE, et al. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:672.e1-4. PMID: 19376489.

Ford JB, et al. Recurrence of breech presentation in consecutive pregnancies. *BJOG* 2010;117:830-836. PMID: 20482538.

Gherman R, et al. Recurrent shoulder dystocia: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:183-188. PMID: 20414833.

Guillier MJ, et al. Moxibustion for breech version: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114:1034-1040. PMID: 20168104.

Gupta M, et al. Antenatal and intrapartum prediction of shoulder dystocia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151:134-139. PMID: 20427112.

Gurewitsch ED, Allen RH. Shoulder dystocia. *Clin Perinatol* 2007;34:365-385. PMID: 17765488.

Hannah M, et al. Planned cesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: A randomized multicentre trial. *Lancet* 2000;356:1375-1383. PMID: 11052579.

- Hofmeyer GJ, Hannah ME. Planned cephalic version for breech presentation before term. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD000166. Pmid: 12917886.
- Hutton EK, Hofmeyer GJ. External cephalic version for breech presentation before term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000084. PMID: 16437421.
- Kayem G, et al. Early breech delivery: Is a policy of planned vaginal delivery associated with increased risk of neonatal death? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:289.e1-6. PMID: 18241827.
- Kok M, et al. Prediction of success of external cephalic version after 36 weeks. *Am J Perinatol* 2011;28:103-110. PMID: 20661845.
- Kotaska A, et al. Vaginal delivery of breech presentation. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:557-566, 567-578. PMID: 19646324.
- Lewis DF, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes and nonvertex presentation: What are the risks? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:566.e1-5. PMID: 17547897.
- Lin MG. Umbilical cord prolapse. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:269-277. PMID: 16551378.
- MacKenzie IZ, et al. Management of shoulder dystocia: Trends in incidence and maternal and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol* 2007;110:1059-1068. PMID: 17978120.
- Mahajan NN, et al. Internal podalic version for neglected shoulder presentation with fetal demise. *BJOG* 2009;116:180-184. Pmid: 19656146.
- Melendez J, et al. Severe shoulder dystocia leading to neonatal injury: A case control study. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:47-51. PMID: 18491119.
- Menticoglou SM. A modified technique to deliver the posterior arm in severe shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 2006;108 (3 Pt. 2):755-757. PMID: 17018492.
- Nassar N, et al. Diagnostic accuracy of clinical examination for detection of non-cephalic presentation in late pregnancy: Cross sectional analytic study. *BMJ* 2006;333:578-580. PMID: 16891327.
- Obeidat N, et al. Umbilical cord prolapse: A 10-year retrospective study in two civil hospitals, North Jordan. *J Obstet Gynaecol* 2010;30:257-260. PMID: 20373976.
- Robilio PA, et al. Vaginal vs. cesarean delivery for preterm breech presentation of singleton infants in California: A population-based study. *J Reprod Med* 2007;52:473-479. PMID: 17694963.
- Stitely ML, Gherman RB. Labor with abnormal presentation and position. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:165-179. PMID: 15899353.
- Traore Y, et al. Frequency of cord prolapse: Etiological factors and fetal prognosis in 47 cases in health center. *Mali Med* 2006;21:25-29. PMID: 17390525.
- Yoshida M, et al. Effectiveness of epidural anesthesia of external cephalic version (ECV). *J Perinatol* 2010;30:580-583. PMID: 20485361.

20

Parto cirúrgico

Marc H. Incerpi, MD

Um parto cirúrgico se refere a um procedimento obstétrico no qual as medidas ativas são tomadas para executar o parto. O parto cirúrgico pode ser dividido em parto cirúrgico vaginal e em cesariana. Os últimos anos têm testemunhado um declínio estável no parto cirúrgico com um aumento na taxa de cesariana. Além disso, o parto vaginal com extração assistido por ventosa tem se tornado mais comum do que o uso de fórceps. Dados mais recentes de nascimentos nos Estados Unidos durante 2005 indicam que a razão de vácuo para o fórceps é de aproximadamente 4:1. O sucesso e a segurança destes procedimentos baseiam-se na habilidade do operador, no momento adequado e na garantia de que indicações adequadas são satisfeitas, ao mesmo tempo em que evitam-se as contraindicações. Este capítulo explica como cada procedimento é executado, as indicações e contraindicações ao procedimento, as complicações potenciais e como minimizar essas complicações.

OPERAÇÕES O FÓRCEPS

O fórceps é um instrumento projetado para auxiliar na liberação da cabeça do bebê. A invenção do fórceps moderno é creditado a Peter Chamberlain na década de 1600. Ela é utilizada para acelerar o parto ou para auxiliar em determinadas anormalidades na relação cefalopélvica que interferem no avanço da cabeça durante o trabalho de parto. As funções primárias do fórceps são de auxiliar na tração da cabeça fetal e/ou ajudar com a rotação da cabeça fetal para uma posição mais desejável.

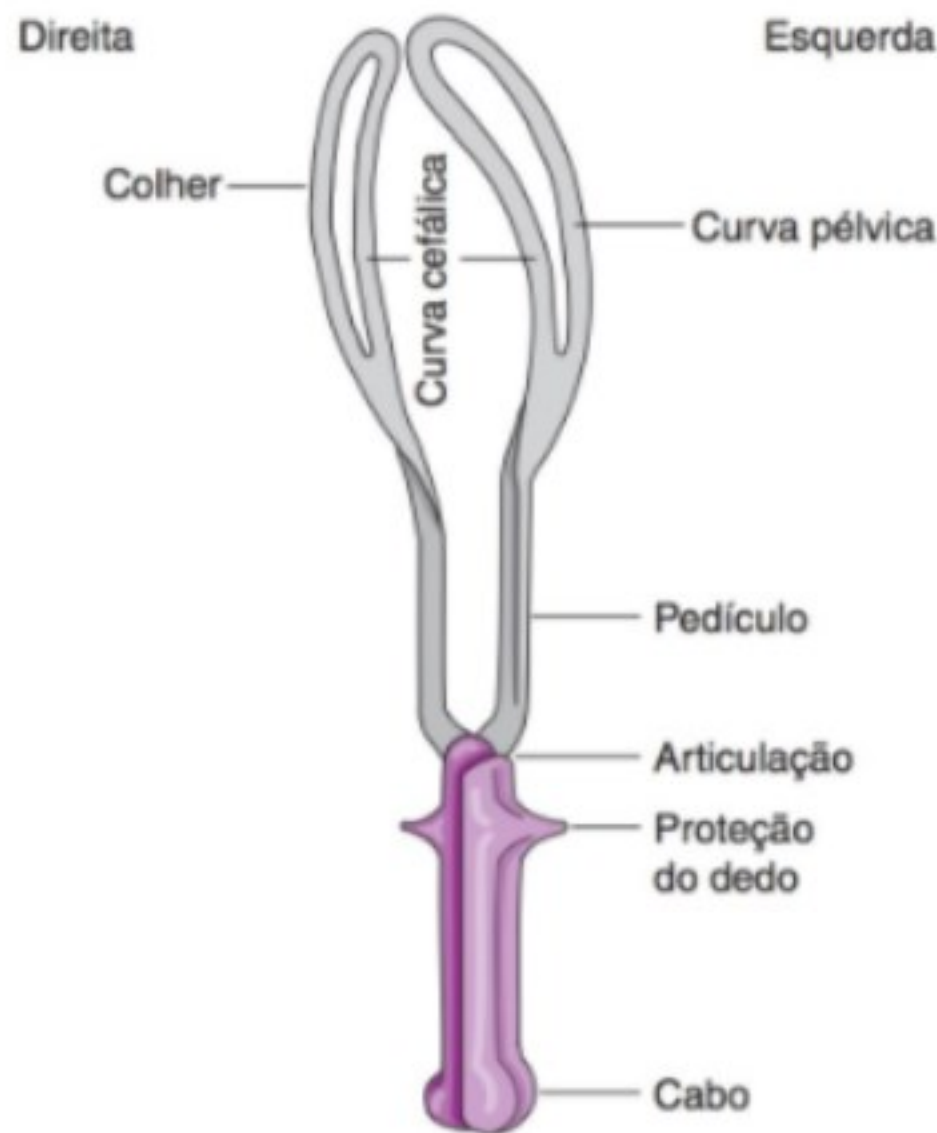
Embora os partos vaginais assistidos por fórceps fossem extremamente populares, os dados mais recentes demonstram que apenas um quarto de todos os partos vaginais cirúrgicos são executados usando fórceps. O contrário ocorreu há aproximadamente 10 anos. Na verdade, muitos pesquisadores estão preocupados com a questão de que o uso de fórceps esteja se tornando uma opção esquecida. As razões muitas vezes citadas na contribuição para o declínio no uso de fórceps são (1) implicações médico-legais e medo de ação judicial, (2) confiança na cesariana como um recurso para o trabalho de parto anormal e suspeita de perigo fetal, (3) percepção de que o vácuo é de uso mais fácil e menos arriscado ao feto e à mãe e (4) diminuição no número de programas

de residência que ativamente treinem residentes para utilizar fórceps. Estes fatores têm levado a um ciclo no qual menos ensino tem causado uma diminuição das habilidades técnicas, um aumento no temor de ação judicial e uma resultante diminuição no uso desse instrumento.

O FÓRCEPS

O fórceps (Fig. 20-1) consiste em duas partes emparelhadas que se articulam ou "travam". Cada parte é composta de colher, haste, articulação e cabo. Cada colher é projetada de modo que possua duas curvas: a curva cefálica, que permite que o instrumento seja aplicado de modo preciso nas laterais da cabeça do bebê, e a curva pélvica, que se adapta ao eixo curvado da pelve materna. A extremidade de cada colher é chamada de dedo. A frente do fórceps é a porção côncava da curva pélvica. As colheres são aplicadas para a esquerda e para a direita de acordo com o lado da pelve da mãe na qual elas se situam após a aplicação. Durante a aplicação, o cabo da colher esquerda é mantido na mão esquerda e a colher é aplicada ao lado esquerdo da pelve da mãe. Inversamente, o cabo da colher direita é mantido na mão direita e inserido de modo que se acomode no lado direito da pelve materna. Quando as colheres são inseridas deste modo, o pedículo direito vai situar-se acima da esquerda de modo que o fórceps se articule, ou trave, à medida que os cabos são fechados.

Os médicos vêm modificando uma ou mais das quatro partes básicas desde que o fórceps foi inventado. Embora tenham sido descritos mais de 600 tipos de fórceps, apenas alguns estão em uso atualmente (Fig. 20-2). Embora esteja além da abrangência deste capítulo abordar todas as diferentes variedades desse instrumento e suas indicações, se justifica um breve comentário sobre seus tipos mais comuns. Os fórceps de Simpson ou de Elliot são usados com mais frequência para partos por saída vaginal, enquanto os de Kielland ou de Tucker-McLane são usados para partos rotacionais. Os fórceps Piper são usados nos Estados Unidos para a liberação da cabeça derradeira nos partos vaginais pélvicos. As curvas pélvica e cefálica, o pedículo, a colher, a articulação e o cabo são diferentes para



▲ **Figura 20-1** Modificação de DeLee do fórceps Simpson (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange; 1983).

cada tipo de fórceps. Estas características determinam o tipo de fórceps que é mais bem adequado para a indicação apropriada. Por exemplo, a Piper, que é especificamente projetada para partos pélvicos, tem uma curva pélvica inversa comparada com outro fórceps. Os fórceps Simpson são adequados para a aplicação à cabeça fetal moldada, enquanto a Tucker-McLane ou a Kielland são mais apropriadas para a cabeça fetal com pouco ou nenhum molde.

INDICAÇÕES E CONDIÇÕES PARA O PARTO A FÓRCEPS

Em cada uma das seguintes indicações para o parto a fórceps, deve-se enfatizar que a cesariana é um procedimento alternativo que deve ser considerado dependendo das circunstâncias prevalentes. Ao reconhecer os riscos inerentes dos dois procedimentos, o obstetra deve decidir qual operação (parto vaginal ou cesariana) será mais seguro para a mãe e o bebê.

As indicações para o parto a fórceps são as seguintes: (1) padrão da frequência cardíaca fetal não tranquilizador, (2) encurtamento do segundo estágio de trabalho de parto devido a razões maternas, (3) segundo estágio de trabalho de parto prolongado não devido à distocia e (4) liberação da cabeça derreadeira na apresentação pélvica. Um segundo estágio de trabalho de parto prolongado tem sido definido de acordo com a paridade. Em uma paciente nulípara, um segundo estágio prolongado é definido como mais de 3 horas com anestesia regional ou mais de 2 horas sem uma anestesia regional. Em

uma paciente multipara, mais de 2 horas com uma anestesia regional ou mais de 1 hora sem anestesia regional constitui um segundo estágio de trabalho de parto prolongado.

Para que a paciente seja considerada uma candidata ao parto vaginal assistido por fórceps com apresentação cefálica, todos os seguintes pré-requisitos devem ser satisfeitos: (1) dilatação cervical completa, (2) membranas rotas, (3) cabeça fetal insinuada com a posição da cabeça fetal conhecida, (4) bexiga vazia, (5) sem evidência de desproporção cefalopélvica, (6) analgesia adequada, (7) potencialidade para cesariana e (8) um médico experiente.

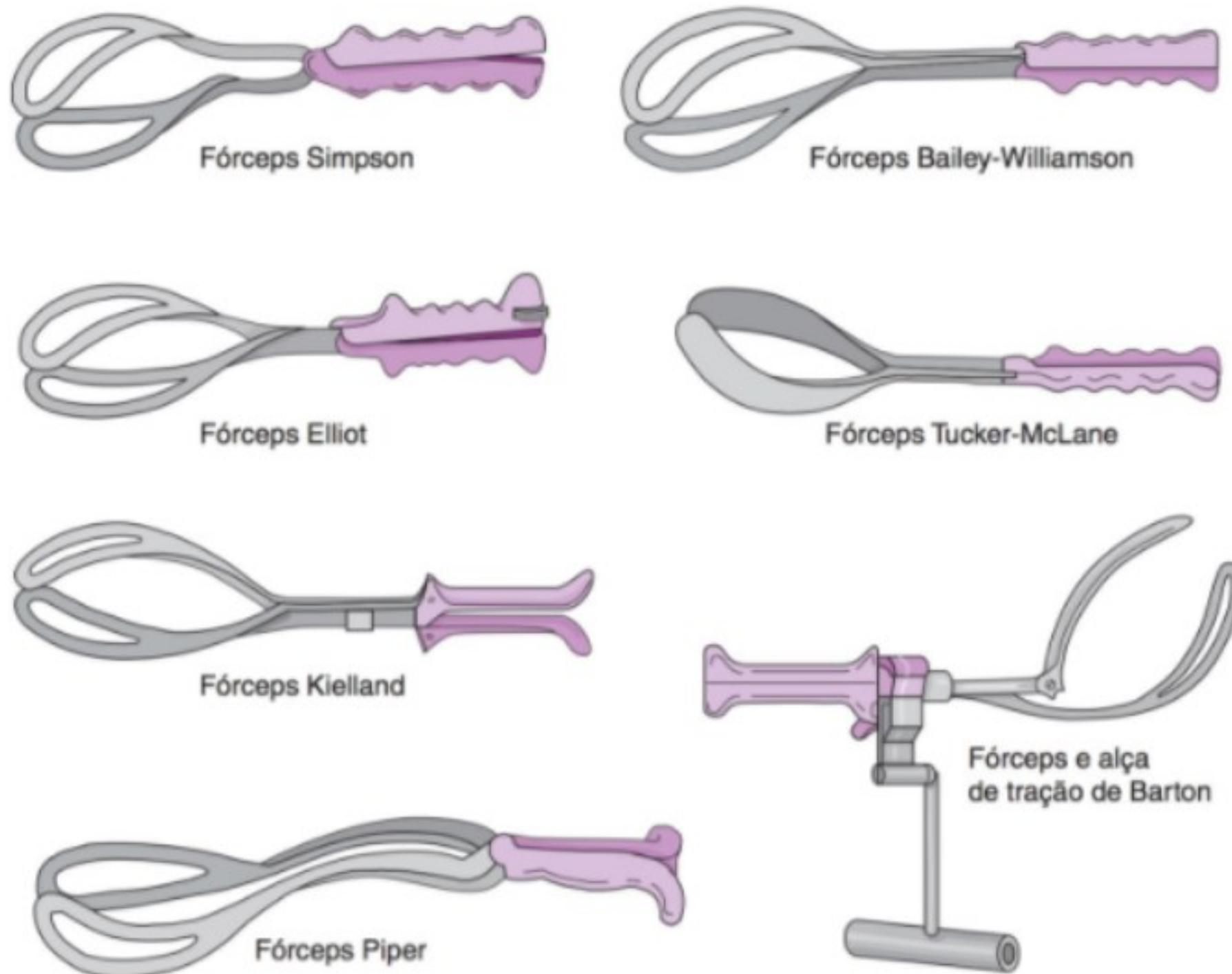
CLASSIFICAÇÃO DOS PARTOS A FÓRCEPS

Em 1988 o American College of Obstetricians and Gynecologists redefiniu a classificação de fórceps. Como será abordado mais tarde, a mesma classificação deve ser aplicada ao parto a vácuo. Esta classificação usa o ponto ósseo principal do crânio fetal e sua relação com as espinais isquiáticas maternas em centímetros como ponto de referência. Cada posição da cabeça fetal se refere à relação da parte óssea principal do crânio fetal com respeito às espinais isquiáticas. A cabeça fetal é tida como estando na posição 0 quando está no nível das espinais. Quando a cabeça está acima deste nível, a posição é descrita como -1 a -5, correspondendo ao número de centímetros acima do nível das espinais isquiáticas. Quando a cabeça está abaixo deste nível, a posição é descrita como +1 a +5, correspondendo ao número de centímetros abaixo do nível das espinais isquiáticas.

A classificação de fórceps é definida da seguinte maneira:

1. **Fórceps de saída** é a aplicação do fórceps quando: (a) o escalpo fetal é visível no introito sem separação dos lábios, (b) o crânio fetal atingiu o soalho pélvico, (c) a sutura sagital está no diâmetro anteroposterior ou na posição anterior ou posterior do occipício direito ou esquerdo e (d) a cabeça fetal está no períneo ou sobre ele. De acordo com esta definição, a rotação da cabeça fetal deve ser de 45° ou menos.
2. **Fórceps baixo** é a aplicação do fórceps quando o ponto principal do crânio fetal está na posição +2 ou maior e não no soalho pélvico. O fórceps baixo tem duas subdivisões: (a) rotação de 45° ou menos e (b) mais de 45°.
3. **Fórceps médio** é a aplicação de fórceps quando a cabeça está insinuada, mas o ponto principal do crânio fetal está acima da posição +2.

Apenas raramente deve-se tentar o parto a fórceps acima da posição +2. Sob circunstâncias incomuns, como um início súbito de comprometimento fetal ou materno grave ou retenção transversa, aplicação de fórceps acima da posição +2 pode ser tentada enquanto se inicia simultaneamente a preparação para a cesariana no caso de a manobra com fórceps não ser bem-sucedida. *Sob nenhuma circunstância o fórceps deve ser aplicado a uma cabeça não insinuada.*



▲ **Figura 20-2** Fórceps comumente usados (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange, 1983).

PREPARAÇÃO DA PACIENTE PARA O PARTO A FÓRCEPS

A paciente deve ser colocada na posição de litotomia dorsal e a bexiga deve ser esvaziada. As pernas devem ser confortavelmente colocadas em tiras elásticas com os quadris flexionados e abduzidos. O abdome e as pernas devem ser adequadamente cobertos e a vagina e o períneo devem ser preparados como de costume. Se a anestesia de condução (espinal/epidural) for usada, ela deve ser administrada antes dos referidos passos do parto. Se o bloqueio pudendo ou a infiltração local forem usados, eles devem ser administrados antes do exame preliminar ser realizado e em toda sua prontidão para o parto. Uma anestesia adequada e efetiva é essencial para a performance do parto a fórceps.

Exame preliminar

Antes da aplicação do fórceps, um exame cuidadoso é feito, se necessário, para determinar o seguinte:

1. **A posição da cabeça fetal**, o que, em geral, é facilmente determinado localizando primeiro as suturas lambdoides e então determinando a direção da sutura sagital. A fontanela posterior é prontamente evidente após as três suturas que percorrem em sua direção serem identificadas. Se a fontanela

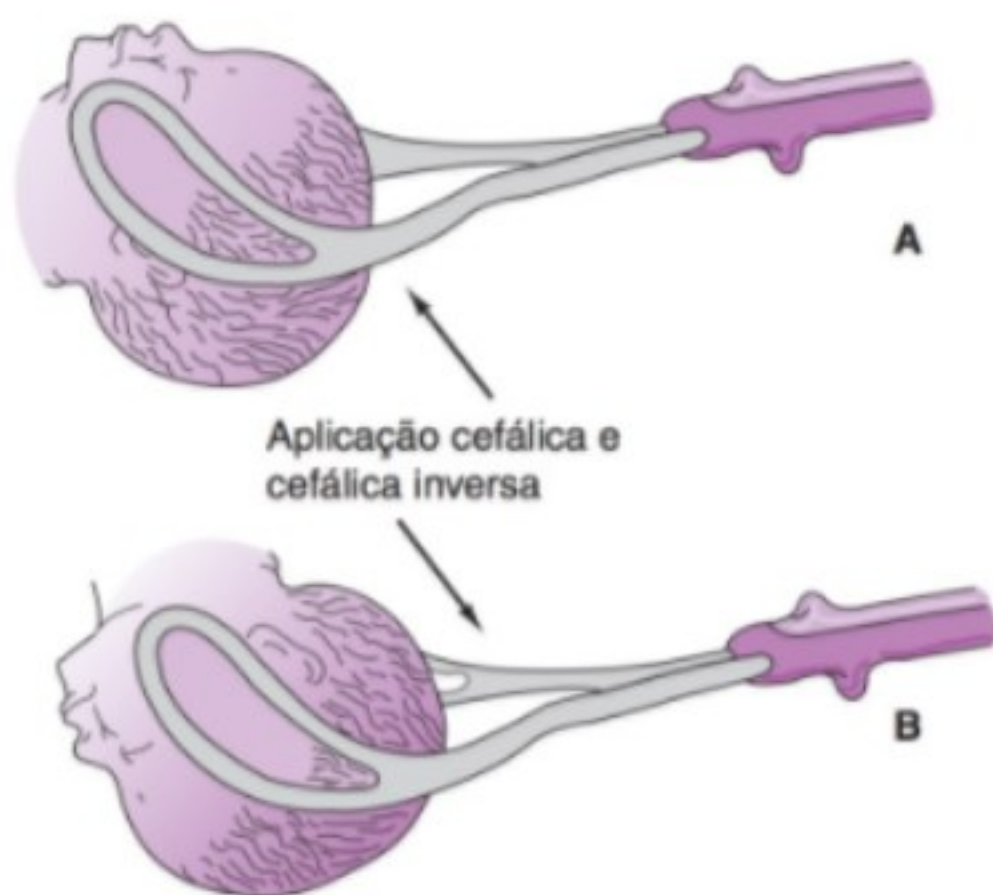
mais acessível for considerada como tendo quatro suturas correndo para si, esta é a fontanela anterior e a posição é, em geral, occipício posterior. Na presença de edema acentuado do escalpo ou bossa serossanguínea, as suturas e as fontanelas podem ser mascaradas e a posição pode somente ser determinada percebendo uma orelha e observando a direção do pavilhão. Deve-se enfatizar que, se a posição da cabeça fetal não puder ser adequadamente determinada, então o fórceps não deve ser aplicado.

2. **A localização da cabeça fetal**, que é a relação da parte presente com as espinhas isquiáticas, deve ser determinada. No trabalho de parto que prossegue velozmente sem complicações, tal determinação geralmente é simples e precisa. Contudo, quando o primeiro, e especialmente o segundo, estágio de trabalho de parto é prolongado e fica posteriormente complicado por um molde acentuado e uma bossa volumosa, esta relação pode sugerir um nível falso da cabeça na pelve. Se a cabeça puder ser sentida acima da sínfise púbica, o fórceps não deve ser utilizado.
3. **A adequação dos diâmetros pélvicos** da pelve média e saída é determinada observando-se o seguinte: (a) a proeminência das espinhas isquiáticas, o grau no qual elas encurtam o diâmetro transversal da pelve média e a quantidade de espaço entre a espinha e o lado da cabeça fetal; (b) o contorno da

porção acessível do sacro e a quantidade de espaço posterior à cabeça geralmente baseada no comprimento do ligamento sacroespinal e (c) a largura do arco subpúbico. Este tipo de apreciação não é nem necessário nem possível para o fórceps de saída, mas é essencial para o fórceps baixo ou o fórceps médio.

APLICAÇÃO DO FÓRCEPS

Um conceito principal a se ter em mente é que a aplicação do fórceps deve ser com jeito em vez de força. Antes que os fórceps sejam aplicados à cabeça fetal, uma "aplicação fantasma" deve ser executada primeiro. É crucial inspecionar Os fórceps para garantir que elas consistem em um conjunto completo e combinado e que elas se articulam (travam) com facilidade. O fórceps deve ser aplicado de modo delicado para evitar uma potencial lesão à vagina e ao períneo. O objetivo é que as colheres encaixem-se na cabeça fetal o mais equilibrada e simetricamente possível. As colheres devem situar-se niveladamente contra a lateral da cabeça, cobrindo o espaço entre as órbitas e as orelhas (Fig. 20-3). É importante enfatizar que a aplicação correta previne a lesão ao tecido mole e a lesão nervosa, bem como lesões ósseas à cabeça fetal. Após as colheres dos fórceps terem sido aplicadas, elas devem se articular com facilidade. Se o fórceps não puder ser facilmente articulado, ele deve ser removido e uma segunda tentativa deve ser feita. Uma vez que o fórceps se articula, as seguintes verificações devem ser feitas para o parto de uma posição anterior de occipúcio antes que qualquer tração seja colocada sobre a cabeça fetal. (1) A sutura sagital deve ser perpendicular ao plano dos pedículos. (2) A fontanela posterior deve estar a distância de um dedo dos pedículos, equidistante



▲ **Figura 20-3** Fórceps corretamente aplicado junto ao diâmetro occipitomentar da cabeça em várias posições do occipúcio. **A:** Occipúcio posterior. **B:** Occipúcio anterior (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange, 1983).

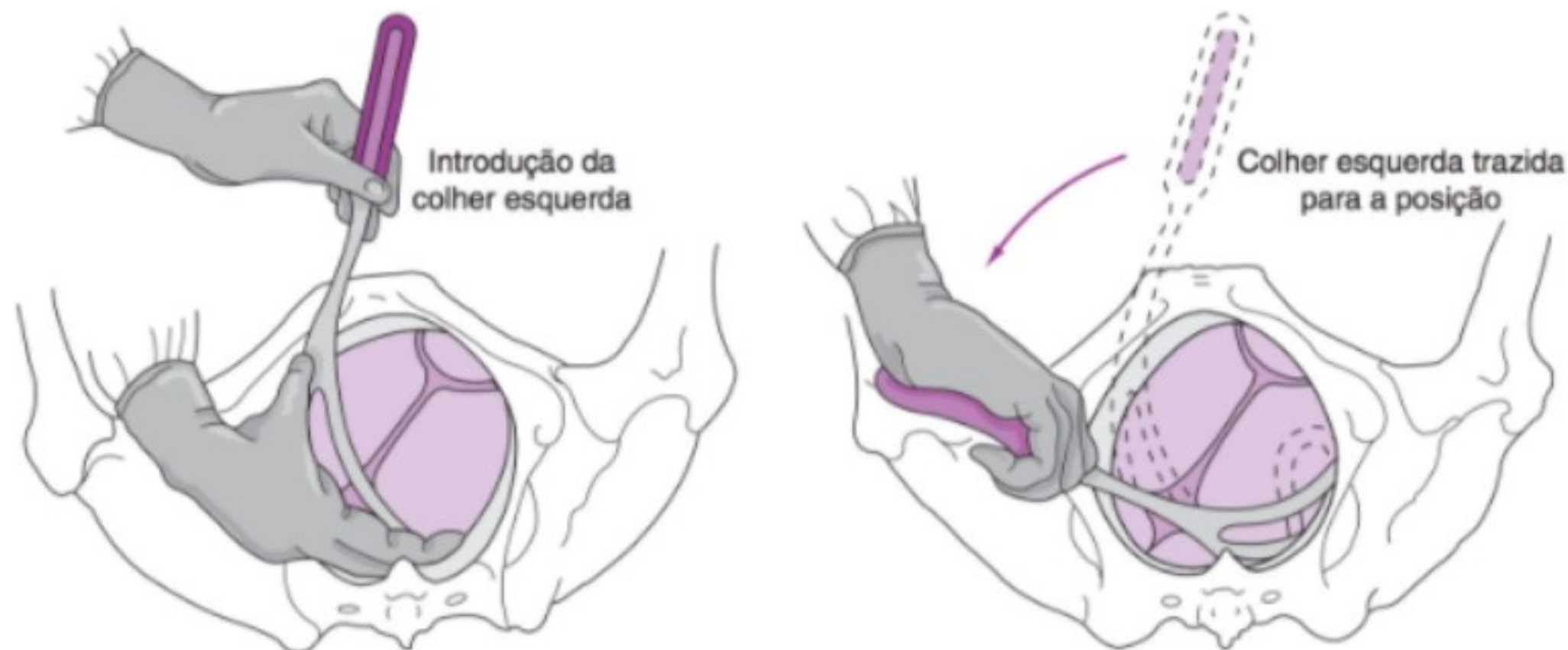
das laterais das colheres e diretamente na frente do fórceps articulado. (3) Se colheres fenestradas (abertas) forem usadas, a quantidade de fenestração na frente da cabeça fetal deve admitir mais do que a ponta de um dedo. Após estas verificações terem sido feitas, a tração pode então ser aplicada com segurança à cabeça fetal. As forças de tração devem ser aplicadas no plano de menor resistência e devem acompanhar a curva pélvica. Isso pode ser mais bem executado aplicando pressão para baixo sobre os pedículos com pressão para fora exercida sobre o cabo do fórceps. Uma vez que a cabeça fetal começa a emergir da vagina, os fórceps são desarticulados e a cabeça é liberada via manobra de Ritgen modificada. Após o parto, é importante garantir que não existam lacerações vaginais ou perineais, dando atenção em particular às lacerações da parede lateral (sulca) vaginal profunda. As lacerações, se presentes, devem ser reparadas de maneira habitual.

Uma descrição passo a passo mais detalhada de um parto vaginal assistido por fórceps na posição occipúcio anterior é a que segue (Figs. 20-4 até 20-6). O cabo esquerdo é mantido entre o polegar e os dedos da mão esquerda. Usando dois ou três dedos da mão direita colocados dentro da vagina, a colher é conduzida à sua posição correta no lado esquerdo da cabeça fetal (Fig. 20-4). Esta manobra é repetida com a mão direita e a colher direita, usando os dedos da mão esquerda colocados dentro da vagina para conduzir a colher (Fig. 20-5). Os cabos são levemente deprimidos antes de travarem, de modo a colocar as colheres adequadamente junto ao diâmetro ideal da cabeça fetal.

Os fórceps são projetados de modo que travem com facilidade à medida que os cabos são fechados se a aplicação for acurada. Se os cabos estiverem retorcidos ou se qualquer força for necessária para atingir a articulação precisa, a aplicação é defeituosa e a posição deve ser novamente verificada. Se a simples manipulação das colheres não permitir a fácil articulação, o fórceps deve ser removido, a posição, verificada (se necessário, sentindo uma orelha), e as colheres, corretamente reaplicadas. Após as três verificações terem sido adequadamente executadas, a tração pode ser aplicada.

Os obstetras mantêm o fórceps para tração de diferentes maneiras. Um método é agarrar a barra do cabo entre os dedos indicador e médio da mão esquerda a partir de baixo e inserir os dedos médio e indicador da mão direita no gancho do instrumento a partir de cima. Outro método é agarrar os cabos com os dedos no topo dos cabos ou pedículos e os polegares sobre o fundo. A tração é feita somente no eixo da pelve junto da curva do canal de nascimento. Não se aplica mais força que possa ser exercida pelos antebraços flexionados; os músculos das costas devem ser utilizados e os pés não devem ser apoiados. Se um grau de tração mais alto for necessário, a causa pode ser desproporção cefalopélvica, assinclitismo da cabeça fetal ou um erro na avaliação dos diâmetros pélvicos. O obstetra deve então reavaliar a possibilidade de um parto vaginal bem-sucedido.

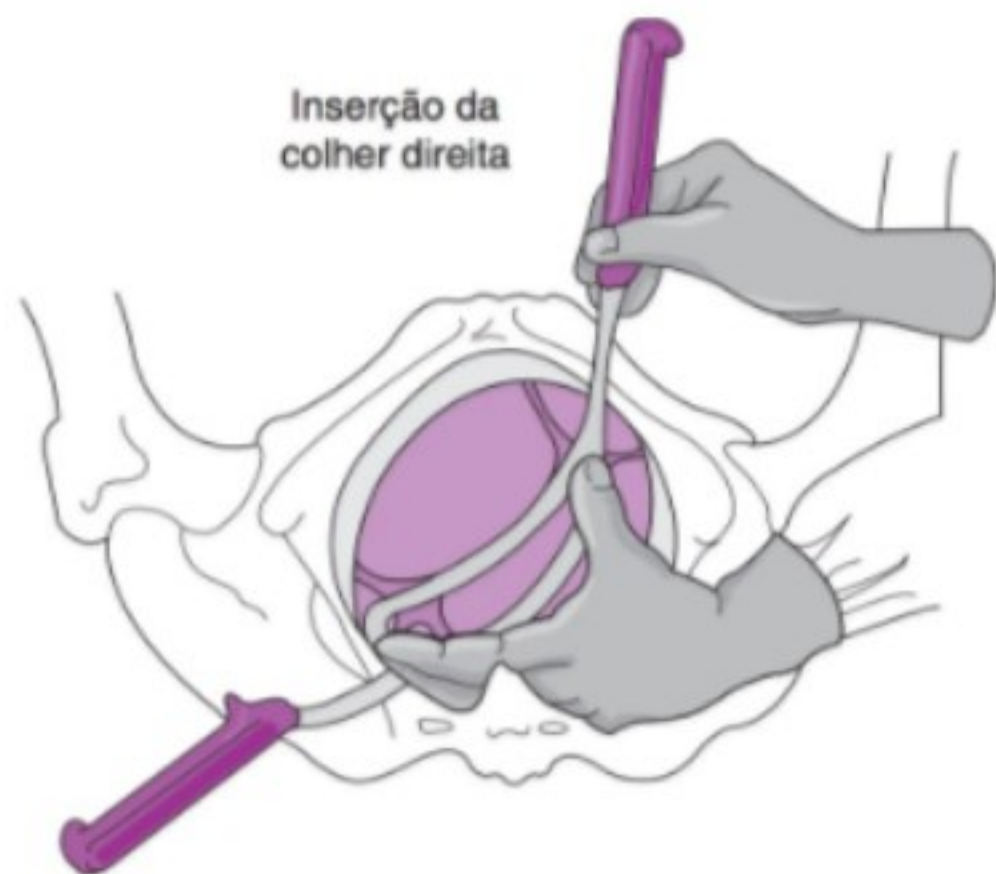
À medida que a cabeça começa a distender o períneo, a quantidade e a direção da tração devem ser alteradas. Quanto mais longe a cabeça avançar, menor a resistência oferecida pela pelve e pelas partes moles; em virtude disso, deve ser aplicada apenas tração mínima à medida que a cabeça está prestes a sair. A



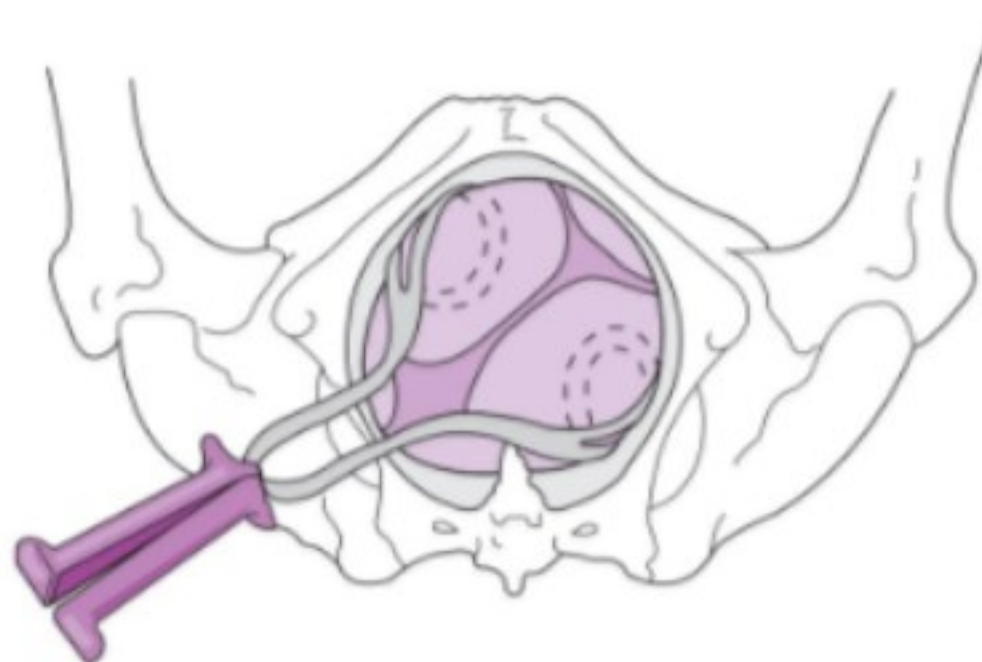
▲ **Figura 20-4** Introdução da colher esquerda (colher esquerda, mão esquerda, lado esquerdo da pelve). O cabo é preso com os dedos e o polegar, não com o punho cerrado. O cabo é mantido verticalmente. A colher é conduzida com os dedos da mão direita. A colocação da colher é concluída balançando o cabo no plano horizontal.

cabeça transpõe a posição final da curva pélvica por extensão, e o médico deve simular este movimento elevando os cabos do fórceps mais e mais à medida que a cabeça surge no topo (Fig. 20-7). Se as colheres do fórceps permanecerem no lugar durante toda a liberação da cabeça fetal, os cabos terão passado do plano vertical à medida que a liberação da cabeça for concluída. É preferível remover o fórceps à medida que a cabeça surge no topo

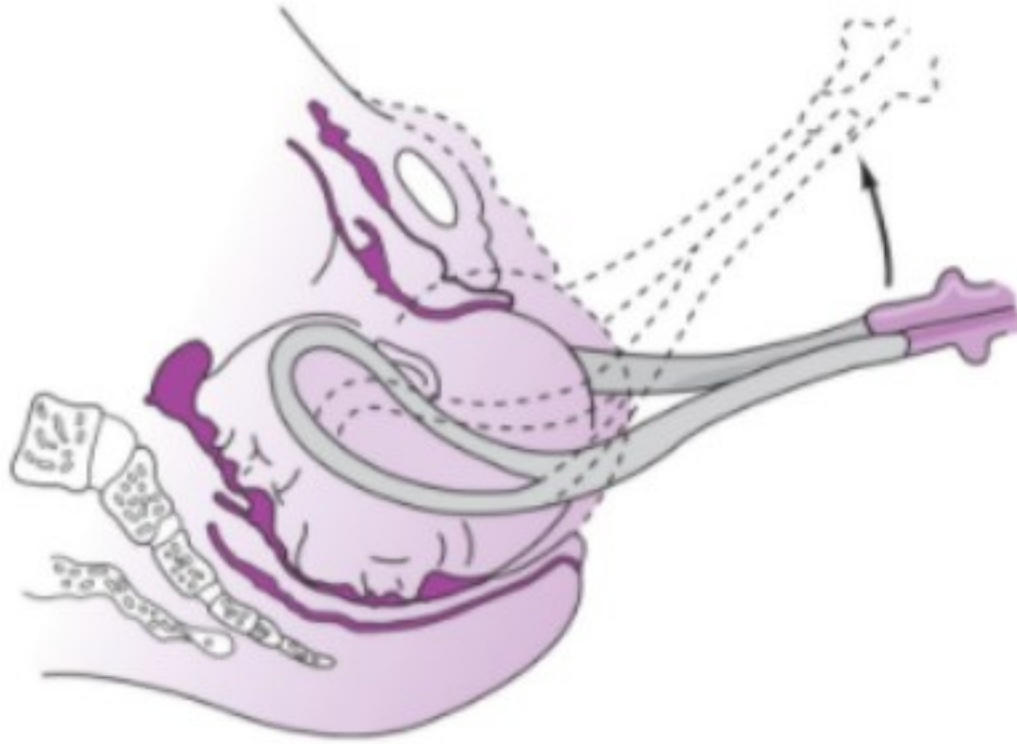
na ordem inversa de sua aplicação desarticulando primeiro o fórceps e elevando o cabo direito até que a colher seja liberada. A colher esquerda é então removida de maneira similar. A remoção inicial do fórceps reduz o tamanho da massa que deve passar por entre o introito e assim reduz a probabilidade de lacerações ou extensões das episiotomias. Após a remoção do fórceps, a cabeça pode recuar; contudo, se o fórceps não for removido tão cedo, a cabeça pode ser liberada com o uso de uma manobra de Ritgen modificada durante a próxima contração. Como atualmente as rotações com o fórceps e partos vaginais pélvicos raramente são realizados, está fora do alcance deste capítulo discutir essas técnicas.



▲ **Figura 20-5** Introdução da colher direita (colher direita, mão direita, lado direito da pelve). A colher esquerda já está no lugar. O cabo é pego com os dedos e com o polegar, não agarrado pela mão inteira. O cabo é mantido verticalmente (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange; 1983).



▲ **Figura 20-6** Ambas as colheres introduzidas. Os dois cabos são trazidos unidos e travados. Se a aplicação for correta, os cabos travam com precisão, sem a necessidade de força (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange; 1983).



▲ **Figura 20-7** Tração ascendente com fórceps baixo. À medida que a cabeça se estende, os cabos são elevados até que passem da vertical. Pouca força se faz necessária. Uma mão é o suficiente; a outra mão pode sustentar o períneo (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange; 1983).

PERIGO E SEGURANÇA DO FÓRCEPS

Embora o uso de fórceps tenha caído em desuso nos últimos anos, alguns estudos têm prospectivamente avaliado a sua segurança. Uma série de lesões para a mãe e para o bebê pode resultar do uso do fórceps, algumas sérias e até mesmo fatais. As complicações maternas incluem lacerações da vagina e da cérvix, extensões de episiotomia envolvendo lacerações de terceiro e quarto graus, hematomas pélvicos, lesões à uretra e à bexiga e ruptura uterina. Além disso, há o aumento de perda sanguínea e da necessidade de transfusão sanguínea nos partos a fórceps. O bebê pode sustentar lacerações faciais menores, marcas do fórceps e paralisias do plexo braquial e faciais, cefaloematoma, fraturas cranianas, hemorragia intracraniana e convulsões.

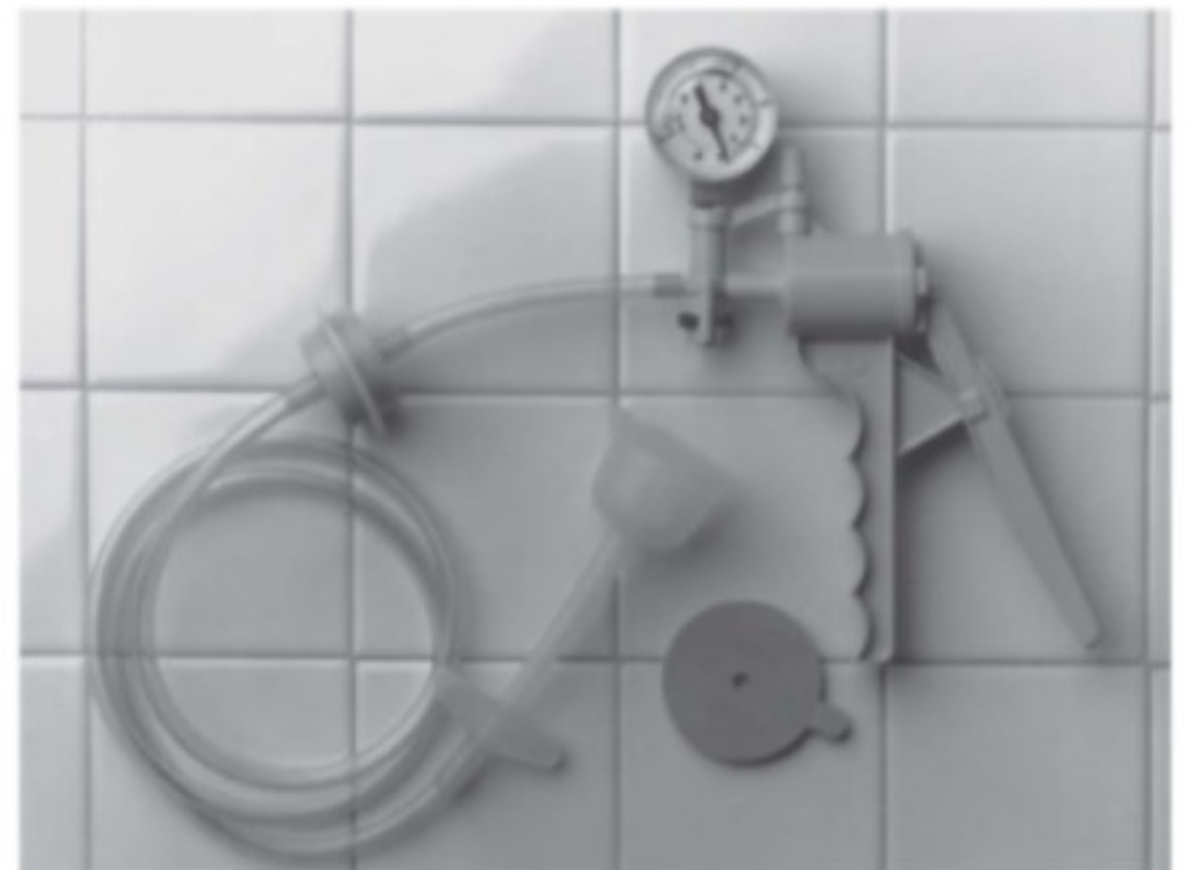
Muitas dessas lesões sérias e muitas daquelas lesões menores infligidas pelo fórceps resultam de erros de julgamento em vez de falta de habilidade técnica. Tais erros incluem incapacidade de reconhecer as condições essenciais para o parto a fórceps e falta de indicação apropriada para a operação como realçado anteriormente. O potencial para a lesão aumenta nos seguintes cenários: (1) a intervenção ocorre muito cedo, antes do molde e descida máximos terem sido atingidos pelos esforços voluntários da paciente, (2) a tração continuada é usada na presença de desproporção cefalopélvica não reconhecida, (3) erros no diagnóstico da posição da cabeça fetal e (4) relutância em abandonar o procedimento e executar a cesariana. A maior parte dos relatos demonstra claramente que as complicações maternas e/ou fetais são mais comuns com o fórceps médio do que com o fórceps baixo ou de saída. A percepção do aumento dos riscos maternos e fetais tem servido como uma das principais forças motrizes que contribuem para a diminuição espalhada do uso do fórceps.

O EXTRATOR A VÁCUO

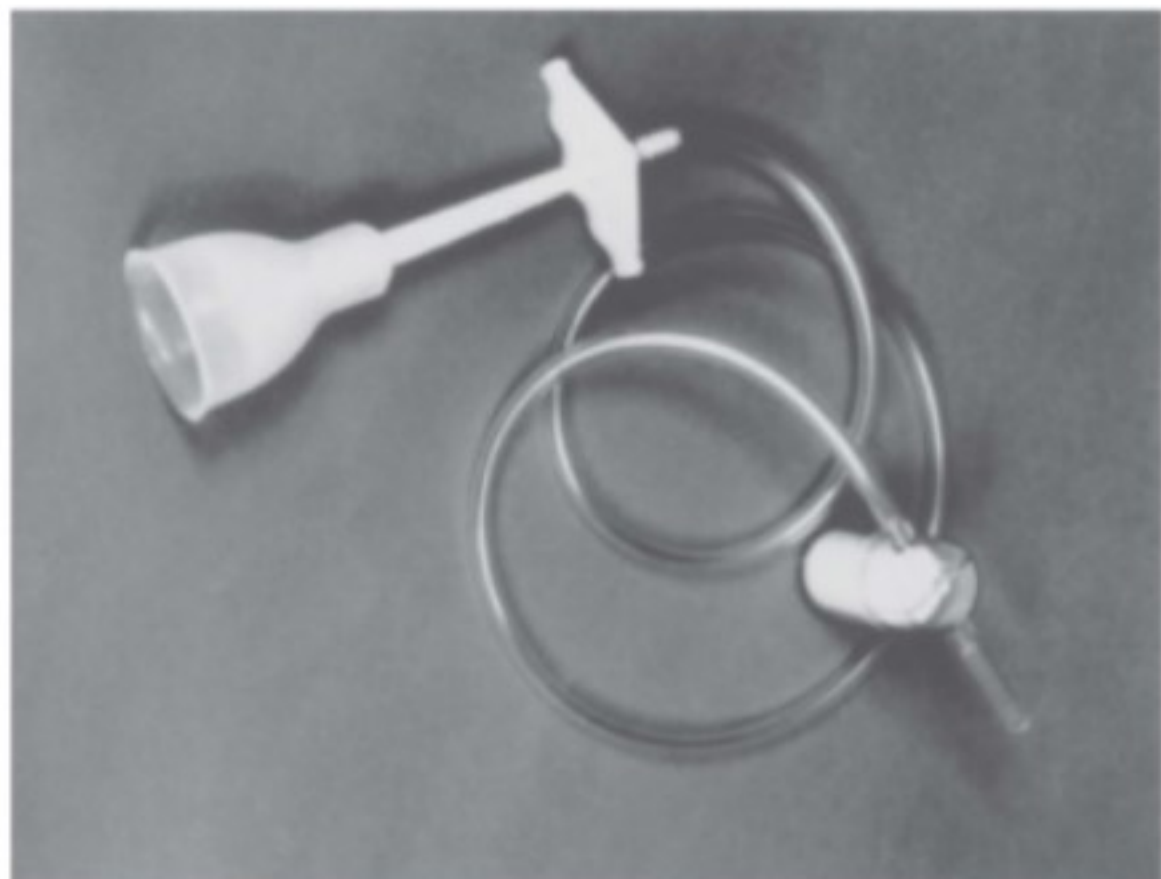
A ideia de usar o dispositivo de tração aplicado ao escalpo fetal para ajudar a facilitar a liberação da cabeça fetal originou-se nos anos de 1700. A primeira cúpula a vácuo não foi projetada antes de 1890. Como bem se pode imaginar, os primeiros tipos de dispositivos a vácuo eram toscos, assemelhando-se a um desentupidor de pias. Na verdade, o dispositivo a vácuo não obteve muita popularidade até Malmström introduzir uma cúpula a vácuo de metal em 1954. O tipo mais comum de vácuo em uso atualmente é uma cúpula Silastic®, flexível. A cúpula Silastic possui uma bomba e um calibre portátil que permitem a liberação da pressão de sucção adequada à cabeça fetal para efetuar o parto. Dois modelos são apresentados nas Figuras 20-8 e 20-9. O extrator a vácuo trabalha permitindo que forças de tração externas aplicadas ao escalpo fetal sejam transmitidas à cabeça fetal. A tração sobre o aparato a vácuo aumenta as forças da liberação e facilita a passagem do feto por meio da pelve. De modo a que o parto seja executado, deve ocorrer a tração sobre o escalpo fetal e a compressão da cabeça fetal.

INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES PARA O PARTO A VÁCUO

Com exceção da liberação da cabeça derradeira em um parto pélvico, as indicações para o uso do vácuo são similares às aquelas do fórceps: (1) padrão de frequência cardíaca fetal não tranquilizador, (2) encurtamento do segundo estágio do trabalho de parto por razões maternas e (3) segundo estágio do trabalho de parto prolongado. Além disso, como mencionado anteriormente, a classificação dos partos a fórceps é a mesma classificação usada para os partos a vácuo, e os pré-requisitos são similares. As contraindicações para o parto a vácuo incluem o seguinte: apresentação de face, apresentação pélvica,



▲ **Figura 20-8** O sistema de extração a vácuo obstétrico de Mityvac inclui cúpula e bomba extratora (Fotografia reproduzida, com permissão, de CooperSurgical, Inc. Trumbull, CT).



▲ **Figura 20-9** Cúpula extratora CMI Tender Touch (Fotografia reproduzida com permissão de Utah Medical Products).

desproporção cefalopélvica verdadeira, anomalias congênitas da cabeça fetal (p.ex., hidrocefalia), idade gestacional inferior a 34 semanas, uma cabeça fetal não insinuada, distúrbio de desmineralização fetal (p.ex., osteogênese imperfeita) e suspeita ou conhecimento de diáteses de hemorragia fetal (p.ex., hemofilia). Além disso, deve-se ter cuidado quando a estimativa de peso fetal é superior a 4.000 g.

APLICAÇÃO DO VÁCUO

Antes que o vácuo seja aplicado à cabeça fetal, a paciente é preparada e o exame inicial a que ela se submete é executado conforme abordado anteriormente a respeito dos partos a fórceps. A aplicação do vácuo é percebida por muitos como mais simples do que o uso do fórceps. Antes que ocorra a aplicação, o sistema de vácuo deve ser disposto para garantir que não haja vazamentos. A cúpula deve então ser inserida dentro da vagina direcionando a pressão para o aspecto posterior da vagina. O objetivo é colocar o centro da cúpula diretamente sobre a sutura sagital no *ponto de flexão média* localizado aproximadamente a 3 cm anterior à fontanela posterior. Essa colocação da cúpula deve permitir a manutenção adequada da flexão da cabeça fetal durante todo o procedimento. As seguintes verificações devem ser feitas antes da aplicação da tração à cabeça fetal. (1) Nenhum tecido materno deve ser incluído sob a margem da cúpula. (2) A cúpula deve ser colocada em linha média sobre a sutura sagital e não para fora do lado da cabeça.

Após a cúpula ter sido apropriadamente colocada sobre o escalpo fetal, uma sucção inicial é aplicada e as bordas da cúpula são reexaminadas para garantir que nenhum tecido materno esteja preso debaixo da tampa da cúpula. Enquanto a cúpula é mantida firmemente contra a cabeça fetal, a pressão é aumentada a aproximadamente 100 a 150 mmHg para manter a posição da cúpula. As bordas da cúpula devem ser reexaminadas. Se

nenhum tecido materno for encontrado sob elas, a pressão é aumentada para 500 a 600 mmHg no início da contração uterina. À medida que a mãe pressiona, a tração é aplicada para baixo junto do eixo pélvico. Se mais de uma contração for necessária, a pressão a vácuo pode ser diminuída a níveis baixos entre as contrações. O eixo da tração é então estendido para cima a um ângulo de 45° do chão à medida que a cabeça emerge. Uma vez que a cabeça tenha sido completamente liberada pela vagina, a sucção é retirada, e a cúpula é removida.

EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO VÁCUO

A maioria dos relatos demonstra que o vácuo é efetivo, com uma taxa de falha de aproximadamente 10%. Os seguintes fatores estiveram implicados na determinação da efetividade do parto a vácuo: *design* da cúpula, forma, tamanho e inserção do local de tração, consistência e força do vácuo, força dos esforços de expulsão maternos e coordenação com tração, tamanho fetal e extensão da desproporção cefalopélvica, posição e deflexão da cabeça fetal e ângulo e técnica da tração.

A segurança do vácuo tem sido questionada. Em maio de 1998 a Food and Drug Administration dos Estados Unidos publicou uma Declaração de Aconselhamento Público sobre as complicações fetais associadas ao parto a vácuo. O propósito dessa declaração foi aconselhar os profissionais de que os dispositivos a vácuo poderiam causar complicações fetais graves quando utilizados de maneira inadequada. Como resultado, as seguintes recomendações foram feitas. (1) O vácuo deve ser apenas utilizado quando uma indicação obstétrica específica estiver presente; (2) As pessoas que usam o vácuo devem ter experiência e conhecer as indicações, contraindicações e precauções; (3) Aqueles que usam o vácuo devem ler e entender as instruções para o instrumento em particular que está sendo usado; (4) Os profissionais de cuidado neonatal devem ser instruídos sobre as potenciais complicações do vácuo; (5) Os indivíduos responsáveis pelo cuidado do neonato devem ser alertados de que o vácuo está sendo usado; (6) Todas as reações adversas devem ser relatadas a Food and Drug Administration.

O uso do vácuo esteve associado a uma variedade de lesões neonatais desde de marcas no escalpo superficiais benignas a sérias e potencialmente fatais hemorragias intracranianas. A complicação neonatal mais comum é a hemorragia retiniana, que pode ocorrer em até 50% dos partos. Felizmente, a complicação raramente tem algum significado clínico. O cefaloematoma envolve sangramento por baixo do periósteo e complica aproximadamente 6% de todos os partos a vácuo. Como o sangramento está localizado sob o periósteo, raramente ocorre o sangramento significativo devido à incapacidade do sangue de atravessar as suturas. O hematoma subgaleal, uma complicação mais séria, ocorre em 50 de 10.000 partos a vácuo. A condição surge quando o sangramento ocorre nos tecidos subaponeuróticos frouxos do escalpo. Como o sangramento ocorre acima do periósteo, ele não é contido pelas suturas. Como consequência, há o potencial para a hemorragia fatal. O espaço subgaleal em realidade se estende a partir das órbitas dos olhos para a nuca. Este espaço

potencial pode acomodar-se sobre metade do volume sanguíneo de um recém-nascido. A hemorragia intracraniana ocorre em aproximadamente 0,35% dos partos a vácuo. Ela pode ser uma complicação catastrófica que inclui hemorragia subdural, subaracnoidea, intraventricular e/ou intraparenquimatosa. Essas complicações podem ser bem graves, mas felizmente são muito raras.

A maioria das autoridades concorda que a lesão pode ser significativamente diminuída ou eliminada se o seguinte protocolo for seguido. (1) A tração é aplicada apenas quando a paciente estiver pressionando ativamente. (2) É proibida a aplicação de torção ou giro da cúpula em uma tentativa de girar a cabeça. (3) A duração de tempo no qual a cúpula é aplicada à cabeça fetal não deve exceder 20 minutos. (4) O procedimento deve ser encerrado após a cúpula ter sido desalojada ou “ter saltado” duas vezes da cabeça fetal. Isso não deve ser feito uma terceira vez. (5) O procedimento deve ser abandonado se não houver descida fetal após uma puxada simples. (6) A equipe neonatal deve estar presente no momento do parto a vácuo (observação: Isso também se aplica aos partos a fórceps). (7) Sob nenhuma circunstância o operador deve mudar de vácuo para fórceps ou vice-versa. Um excelente estudo examinando a lesão neonatal associada ao parto vaginal cirúrgico nitidamente demonstrou que a maior incidência de lesão neonatal ocorreu em bebês nos quais foram usados vácuo e fórceps. O profissional deve estar ciente do risco de distocia do ombro, que aumenta com o parto instrumental. A distocia do ombro ocorre mais comumente com partos a vácuo do que com partos a fórceps. Um mnemônico ABC simples para a extração a vácuo é o seguinte:

A: Peça por Ajuda, Aborde a paciente (obter a informação consentida), Anestesia.

B: Bexiga vazia.

C: Cérvix completamente dilatada.

D: Tração para baixo, Distocia do ombro.

E: Examine a posição da cabeça fetal.

F: Ponto de Flexão.

Uma anotação detalhada e completa do parto deve acompanhar cada parto cirúrgico. O registro médico deve documentar a indicação para o procedimento, a posição fetal e a posição da cabeça no momento da aplicação do fórceps ou vácuo, o tipo de dispositivo usado, o tempo total da aplicação, o número de aplicações e “saltos” se o vácuo foi usado e, se malsucedido, o modo de parto subsequente. Deve igualmente ser prudente incluir um comentário no registro médico de que a paciente foi informada das complicações potenciais do parto vaginal cirúrgico.

Um tanto quanto surpreendente é o fato de que poucos estudos randomizados, prospectivos tenham comparado vácuo com fórceps. Inspeccionando a literatura médica, as seguintes conclusões podem ser extraídas. Em geral, o extrator a vácuo tem menor probabilidade de atingir um parto vaginal bem-sucedido do que o parto a fórceps. O vácuo tem significativamente menor probabilidade de causar lesões maternas sérias do que o fórceps.

Embora o vácuo esteja associado a uma maior incidência de cefaloematoma, outras lesões faciais/cranianas são mais comuns com o fórceps. Comparando-se os escores de Apgar, a tendência é para mais escores de Apgar em 5 minutos baixos no grupo do vácuo do que no grupo do fórceps. Assim, uma redução global na lesão materna grave parece ser o benefício mais imediato associado ao uso do vácuo. Contudo, neste momento, ainda deve ser determinado quais instrumentos resultam em menores efeitos neonatais adversos principais.

Embora o fórceps e o vácuo tenham demonstrado serem úteis no auxílio ao parto vaginal, o vácuo está rapidamente se tornando a opção de instrumento preferida. Os extratores de fórceps e a vácuo são instrumentos aceitáveis e seguros para o parto vaginal cirúrgico. Enquanto as candidatas devem ser selecionadas em uma base individual e aconselhadas de acordo, a habilidade do operador também deve influenciar a decisão de tentar um parto cirúrgico, bem como a escolha do instrumento. Cada instrumento, contudo, tem riscos inerentes. Enquanto o vácuo esteve primariamente associado à morbidade neonatal imediata, dados de longo prazo não sugerem qualquer aumento no risco de atraso no desenvolvimento neurológico em crianças nascidas de parto a vácuo ou a fórceps. De modo a minimizar os riscos materno e fetal, o operador deve estar familiarizado com as indicações, contraindicações, aplicação e uso do instrumento em particular. As orientações similares àquelas abordadas neste capítulo devem existir de modo a facilitar um parto seguro e efetivo. Enquanto a morbidade materna pode ser ligeiramente mais alta com o parto a fórceps, ela é em geral baixa comparada com a morbidade que pode estar associada ao parto por cesariana. Em uma era na qual as taxas de cesariana estão subindo, deve-se considerar todos os modos de parto disponíveis e individualizá-los de acordo com cada paciente a fim de garantir a experiência de parto mais eficaz e segura.

Caughey AB, Sndberg PL, Zlatnik MG, et al. Forceps compared with vacuum: Rates of neonatal and maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 2005;106:908. PMID: 16260505.

Hook, CD, Damos JR. Vacuum-assisted vaginal delivery. *Am Fam Physician* 2008;78:953. PMID: 18953972.

Johnson JH, Figueroa R, Garry D, Elimian A, Maulik D. Immediate maternal and neonatal effects of fórceps and vacuum-assisted deliveries. *Obstet Gynecol* 2004;103:513. PMID: 14990415.

Mikovsky P, Watson WJ. Obstetric vacuum extraction: State of the art in a new millennium. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:736. PMID: 11719018.

SEÇÃO DE CESARIANA

A seção de cesariana ou parto de cesariana se refere ao parto de um feto, placenta e membranas por meio de uma incisão abdominal e uterina. A primeira cesariana documentada de uma pessoa viva foi feita em 1610. A paciente morreu 25 dias depois. Desde aquele tempo, numerosos avanços têm tornado a cesariana um procedimento seguro. Nós últimos 35 anos, a taxa de cesariana tem aumentado regularmente de 5 para cerca de 30%. Durante esse tempo, a razão de mortalidade materna (mortes

maternas por 100.000 nascimentos) diminuiu de quase 300 para menos de 10. Os seguintes fatores são com frequência citados como contribuintes para o aumento da taxa de cesariana: (1) baixas taxas de parto vaginal cirúrgico, (2) taxas mais baixas de partos vaginais após a cesariana (PVAC) e (3) menos partos pélvicos vaginais. De modo que o profissional execute esta operação comum de forma segura, ele deve estar ciente das indicações, riscos, técnica operatória e potenciais complicações desse procedimento.

INDICAÇÕES

A cesariana é usada em casos em que o parto vaginal não é acessível ou poderia impor riscos desnecessários à mãe ou ao bebê. Algumas das indicações para a cesariana são claras e simples, enquanto outras são relativas. Em alguns casos, o julgamento preciso é necessário para determinar o que seria mais adequado; a cesariana ou o parto vaginal. Não é prático listar todas as possíveis indicações; contudo, dificilmente alguma complicação obstétrica não tenha sido abordada com cesariana. As seguintes indicações são atualmente as mais comuns.

► Cesariana prévia

Uma incisão uterina prévia de uma miomectomia ou cesariana prévia pode enfraquecer a parede uterina ou predispor à ruptura se o trabalho de parto for permitido. O ditado inicial de “uma vez cesariana, sempre cesariana” foi sustentado durante muitos anos. Contudo, à medida que começam a surgir na literatura múltiplas publicações documentando a segurança do PVAC, muitos médicos se afastaram desta crença consagrada. Em 2000, um objetivo nacional estabeleceu a diminuição da taxa de cesarianas repetidas para 3% enquanto o aumento da taxa de PVAC foi de 35%. Os principais incentivos que causaram à esta mudança na filosofia foram menores riscos no parto com o parto vaginal, menos necessidade de anestesia, menor morbidade pós-parto, menor estadia hospitalar, custos reduzidos e encorajamento da interação e do vínculo mais cedo e muitas vezes mais tranquilo entre mãe e bebê. À medida que mais e mais PVAC foram realizados em ambientes não totalmente ideais, mais complicações surgiram. Pode não haver catástrofe obstétrica maior do que uma ruptura uterina resultando em morte materna e/ou fetal. Na verdade, parece haver uma tendência de volta à crença de que “uma vez cesariana, sempre cesariana”. Digamos que, “uma vez cesariana, sempre uma controvérsia”.

Em geral, as pacientes que são as candidatas mais adequadas para a prova de trabalho de parto após a cesariana (PTPAC) são aquelas uma (1) com uma cesariana transversa baixa prévia, (2) que se apresentam em trabalho de parto, (3) com condições não recorrentes (p.ex., apresentação pélvica, padrões anormais de frequência cardíaca fetal, placenta prévia em uma gestação anterior) e (4) com um parto vaginal prévio. As pacientes que não são candidatas para um PTPAC incluem mulheres com uma incisão uterina clássica (vertical) prévia ou miomectomia anterior. Se uma prova de trabalho de parto for conduzida, a paciente deve ser colocada em monitoração contínua da frequência cardíaca fetal e monitoramento da atividade uterina e

um obstetra e um anestesista dedicados devem estar imediatamente disponíveis para intervir em caso de suspeita de ruptura uterina. As prostaglandinas para o amadurecimento cervical devem ser evitadas e ocitocina deve ser usada de modo criterioso e conservador, se possível. Estudos atuais citam uma taxa de mortalidade materna próxima de 1% em casos de ruptura uterina e uma taxa de mortalidade perinatal de aproximadamente 50% em associação à ruptura uterina. Portanto, é de suma importância que o equipamento para o monitoramento materno e fetal eletrônico e as instalações obstétricas e neonatais estejam disponíveis. Um cateter intravenoso de grande porte deve ser usado e sangue para uma possível transfusão materna deve estar disponível. A anestesia adequada, uma sala de operação totalmente equipada e uma equipe obstétrica e neonatal experiente no cuidado de emergência devem estar imediatamente disponíveis.

► Desproporção/distocia cefalopélvica

Casos nos quais a cabeça fetal é muito grande para atravessar a pelve devem ser manejados por cesariana. Como abordado anteriormente, se a cabeça não se insinuar durante o trabalho de parto, o parto vaginal cirúrgico não deve ser tentado. Do contrário, a cesariana deve ser feita. Deve-se suspeitar de desproporção do estreito pélvico na primigesta se a paciente entrar em trabalho de parto com a cabeça fetal não insinuada. Em um número significativo dessas pacientes, a cabeça fetal não consegue se insinuar e a cesariana é indicada. Deve-se suspeitar de desproporção da pelve média se o diâmetro anteroposterior for curto, as espinais isquiáticas forem proeminentes, o ligamento sacroespinal for curto e o feto for grande. A desproporção do estreito pélvico geralmente requer uma prova de fórceps ou vácuo antes que um parto vaginal seguro seja determinado como impossível.

A distocia literalmente significa “dificuldade no trabalho de parto”. Isso ocorre quando o trabalho de parto da paciente avança e então para por completo (interrupção) ou se torna prolongado (protraído). Quando qualquer uma dessas situações ocorre durante o trabalho de parto, a paciente precisa de uma reavaliação cuidadosa, incluindo avaliação do padrão do trabalho de parto, padrão da contração, peso fetal estimado e apresentação fetal e avaliação da pelve. Em outras palavras, os 3 P (potência, passageiro e pelve) devem estar adequados para que o parto vaginal ocorra.

► Posição fetal anormal e apresentação anômala

A posição transversa e as apresentações de nádegas são indicações comuns para a cesariana. A tendência para a cesariana nos partos de nádegas tem sido apressada por um grande ensaio randomizado comparando bebês de apresentação pélvica nascidos de modo vaginal *versus* aqueles nascidos por cesariana; os melhores resultados foram obtidos após a cesariana. Embora alguns ainda considerem o parto pélvico vaginal como uma opção aceitável, a experiência com a técnica está em grande parte desaparecendo da prática. A versão cefálica externa é uma razoável alternativa para alguns pacientes e pode ser tentada

para converter o feto para a apresentação cefálica. Contudo, em apenas 50% dos casos esse procedimento é bem-sucedido em permitir o parto vaginal.

► Anormalidades no rastreamento da frequência cardíaca fetal

O monitoramento fetal antes e durante o trabalho de parto pode revelar problemas fetais que por outro lado não estariam evidentes. Como resultado do monitoramento fetal contínuo, o número de cesarianas executadas para uma “condição fetal não tranquilizadora” tem aumentado. A melhor estimativa demonstra que aproximadamente 10% das cesarianas são executadas para esta indicação.

► Outras indicações

Além das indicações abordadas anteriormente, outras condições que podem levar à cesariana são placenta prévia, pré-eclâmpsia-eclâmpsia se distante do termo, descolamento da placenta, gestações múltiplas, anormalidades fetais (p.ex., hidrocefalia), câncer cervical e infecção por herpes genital ativo. Outra indicação que está se tornando mais prevalente é a opção da paciente. A ideia da cesariana eletiva primária continua ganhando popularidade e gerando controvérsia.

PREPARAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA PARA A CESARIANA

Os seguintes passos geralmente são dados antes que a cesariana seja executada. A paciente toma consciência das indicações para a cesariana, das alternativas e dos potenciais riscos, benefícios e complicações. Ela então assina um termo de compromisso indicando que recebeu as informações adequadas e consentindo com o procedimento (“consentimento informado”). Uma furação venosa com agulha de calibre 18 deve ser realizado com solução intravenosa apropriada antes de a operação começar. A paciente recebe um antiácido para minimizar a probabilidade de aspiração durante a anestesia. Uma sonda de Foley é colocada para permitir a drenagem contínua da bexiga antes, durante e após a cirurgia. A anestesia é administrada e o abdome é preparado. A paciente é coberta com lençóis esterilizados. Inclinar a paciente levemente para a esquerda move o útero para a esquerda da linha média e minimiza a pressão sobre a veia cava inferior.

PROCEDIMENTO OPERATÓRIO

► Incisão abdominal

As opiniões diferem sobre o tipo de incisão abdominal que deve ser feita. A maioria dos obstetras usa a incisão transversa (Pfannenstiel) com ou sem transecção dos músculos retais porque a deiscência da ferida é rara e porque o resultado estético geralmente é melhor. Em casos nos quais a cesariana deve ser feita com urgência ou emergência, especialmente nas pacientes

com cirurgia abdominal prévia ou obesidade acentuada, a incisão suprapúbica vertical em linha média é a preferida porque ela é muito mais rápida e a exposição para o parto imediato e a resolução para o sangramento uterino (por histerectomia, se necessário) geralmente são melhores. Na presença de uma cicatriz abdominal inferior prévia, é importante penetrar na cavidade peritoneal na extremidade superior da incisão para evitar a penetração na bexiga, que pode ser sido puxada para cima na parede abdominal no momento do fechamento da incisão anterior.

► Incisão uterina

Antes que a incisão uterina seja feita, as compressas são embebidas em solução salina morna e retorcidas podem ser colocadas em ambos os lados do útero para absorver o excesso de líquido amniótico. O grau de rotação para a direita também deve ser determinado observando-se a posição dos ligamentos redondos de modo que a incisão uterina estará centrada. A torção não deve ser corrigida; ao contrário, o acesso à linha média deve ser obtido pela retração da parede abdominal à direita da paciente. Os diferentes tipos de incisões uterinas serão abordados posteriormente.

► Encontrando a placenta

Se a placenta for encontrada abaixo da incisão uterina, o médico deve evitar o corte por meio dela; por outro lado o resultado pode ser sangramento fetal sério. Se a placenta não puder ser evitada, uma incisão pode ser feita por meio dela. Contudo, o bebê deve ser liberado o mais rápido possível, e o cordão, pinçado de imediato para prevenir perda sanguínea significativa.

► Parto

O operador libera o bebê e então a libera a placenta. A evidência recente tem demonstrado que a perda sanguínea pode ser minimizada massageando-se o útero para permitir a expulsão placentária espontânea em vez de separá-la e extraí-la manualmente. Após a liberação da placenta, o útero deve ser massageado, e a ocitocina, administrada em uma solução intravenosa diluída a uma taxa suficiente para manter uma firme contração. A cavidade uterina é limpa com uma esponja de modo a remover quaisquer membranas retidas. O útero é exteriorizado e os ângulos com sangramento ativo são pinçados com pinças de Pennington ou fórceps de anel.

► Fechamento da incisão uterina

O fechamento da incisão uterina depende do tipo de incisão realizada. Em geral, toda a espessura do miométrio deve ser fechada. De modo a diminuir potencialmente a probabilidade de ruptura uterina durante uma gestação subsequente, a incisão uterina deve ser fechada em duas camadas. Os dois tipos de incisões uterinas usados com mais frequência e abordados aqui são a clássica incisão uterina e a incisão uterina transversa baixa.

CESARIANA CLÁSSICA

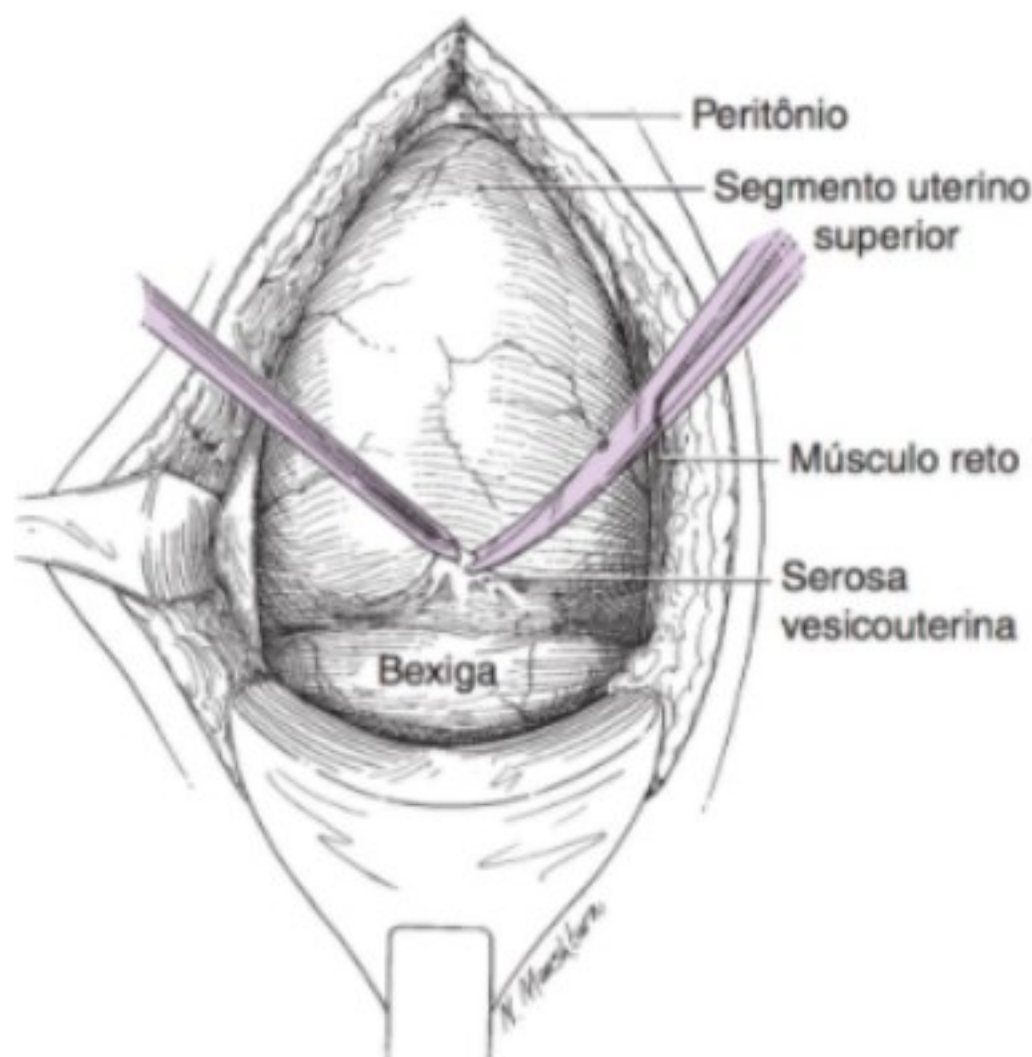
Esta é a de execução mais simples. Contudo, ela está associada com a maior perda sanguínea e com um risco maior de ruptura uterina com gestações subsequentes quando comparada com incisões transversas baixas. As indicações atualmente aceitas para a cesariana clássica são placenta prévia, posição transversa (especialmente de costas) e parto pré-termo no qual o segmento uterino inferior é muito mal desenvolvido. Uma cesariana clássica pode ser preferida se um parto extremamente rápido se faz necessário, porque este tipo de incisão pode oferecer os meios mais rápidos de dar à luz o bebê. Todavia, os perigos deste procedimento devem ser ponderados contra o minuto adicional ou minutos aproximados necessários para dissecar a bexiga para fora do segmento uterino inferior e fazer a incisão uterina transversa baixa semilunar.

Ao executar o procedimento clássico, uma incisão vertical é feita no corpo do útero. Usa-se um bisturi para penetrar a cavidade uterina e a incisão é alargada com tesouras. O feto é liberado por meio da incisão. Após a placenta e as membranas serem removidas, o defeito uterino é reparado com três camadas de carreiras de suturas absorvíveis entrelaçadas. A sutura número 0 é recomendada para duas camadas mais profundas, e a sutura 2-0 é usada para a camada superficial reaproximar-se das bordas serosas.

CESARIANA TRANSVERSA BAIXA

Como a incisão uterina transversa baixa (Figs. 20-10 até 20-17) está associada com menor perda sanguínea e o risco de ruptura uterina subsequente é menor do que na cesariana clássica, este tipo de cesariana é realizado com mais frequência. Após a cavidade peritoneal ser aberta e o útero ser identificado, a dobra peritoneal da bexiga é apanhada com um fórceps de tecido e incisada transversalmente. A bexiga é abertamente separada da parede anterior do útero inferiormente a uma distância de 3 a 4 cm. A bexiga é mantida separada dessa área por um retrator de bexiga especialmente projetado. Uma incisão transversa é feita por meio da parede uterina anterior com um bisturi. Usando tesouras ou os dedos, a incisão transversa é estendida de maneira semilunar e estendida superiormente nas bordas laterais de modo a evitar os vasos uterinos.

Se a manobra puder ser realizada com facilidade, a parte da apresentação fetal é elevada com a mão, tomando cuidado para não flexionar o punho, aumentando desse modo a possibilidade de extensão da incisão inferiormente em direção à cérvix. Se a cabeça estiver profundamente localizada na pelve, ela pode ser impulsionada com segurança por um assistente inserindo uma mão na vagina para elevar a cabeça fetal e facilitar a liberação. Após o bebê e a placenta terem sido liberados, o útero é exteriorizado e pinças são colocadas para aparar as bordas do útero em áreas de sangramento significativo proveniente dos ângulos uterinos. A incisão uterina é geralmente fechada em duas camadas usando um *catgut* cromado número 0 ou outra sutura absorvível. Após a homeostase adequada ter sido obtida, o peritônio da bexiga é reaproximado com sutura ou é deixado no lugar. Antes de o útero retornar à cavidade peritoneal, os anexos

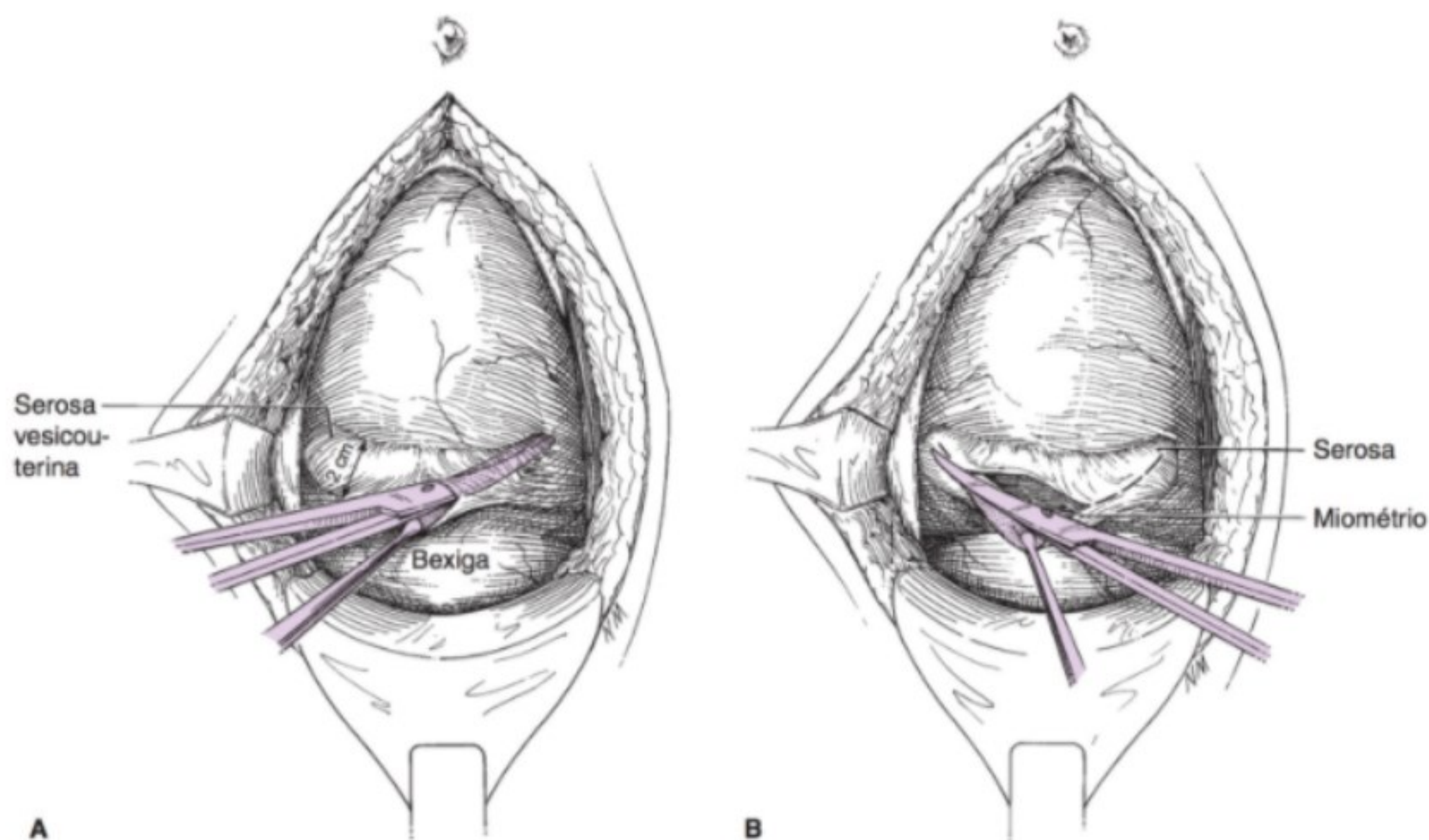


▲ **Figura 20-10** A serosa vesicouterina solta é presa com o fórceps. A extremidade hemostática aponta para a margem superior da bexiga. O retrator está firmemente posicionado contra a sínfise. M, músculo (Reproduzida, com permissão, de Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005, p. 594).

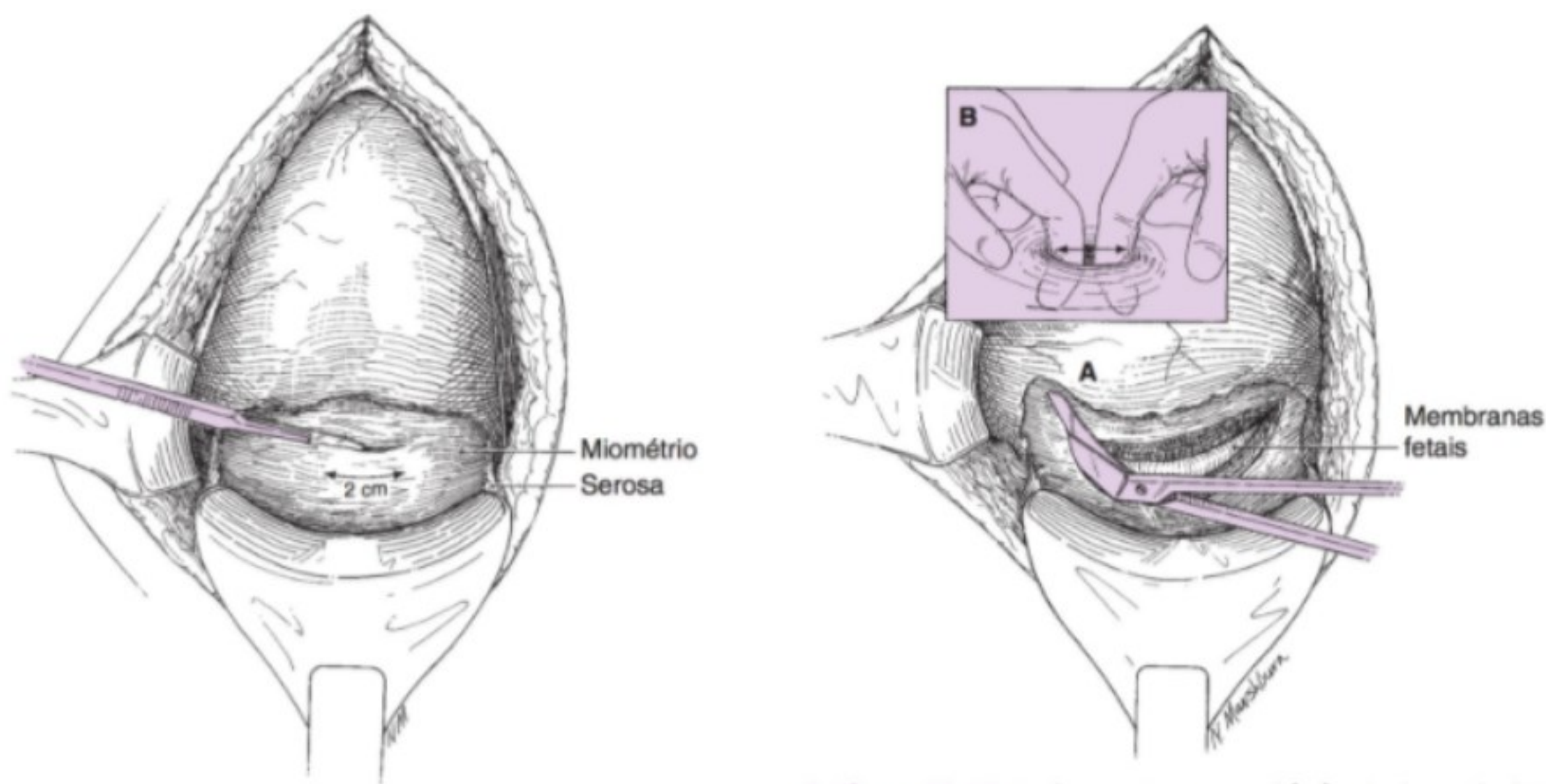
devem ser inspecionados para a presença de qualquer patologia, como cistos ovarianos. Alguns profissionais preferem fechar o peritônio anterior com sutura absorvível, enquanto outros preferem deixá-lo como está. A aponeurose, o tecido subcutâneo e a pele são reaproximadas de maneira padrão.

COMPLICAÇÕES

As complicações mais comuns que resultam da cesariana são hemorragia pós-parto, endometrite e infecção da ferida. A administração de antibióticos profiláticos e a garantia da hemostasia antes do fechamento do abdome têm ajudado a diminuir a incidência dessas complicações. Estão surgindo novos dados que demonstram um risco mais baixo de endometrite quando os antibióticos são administrados antes da incisão cutânea em comparação com a posterior aplicação de pinça no cordão umbilical. Os principais fatores que afetam a cicatrização da incisão uterina são hemostasia, precisão da incisão, qualidade e quantidade do material de sutura, e evitar a infecção e o estrangulamento do tecido. Pode-se afirmar, em geral, que quanto mais longo for o procedimento cirúrgico, maior será a probabilidade de complicações pós-operatórias. As complicações graves após a cesariana são raras. Algumas nitidamente não são evitáveis. Outros são o resultado direto de uma técnica cirúrgica defeituosa, em especial a falta de atenção à hemostasia, anestesia inepta ou mal escolhida, reposição inadequada de hemoderivados ou transfusão do tipo sanguíneo errado e diagnóstico atrasado ou manejo inadequado da infecção.

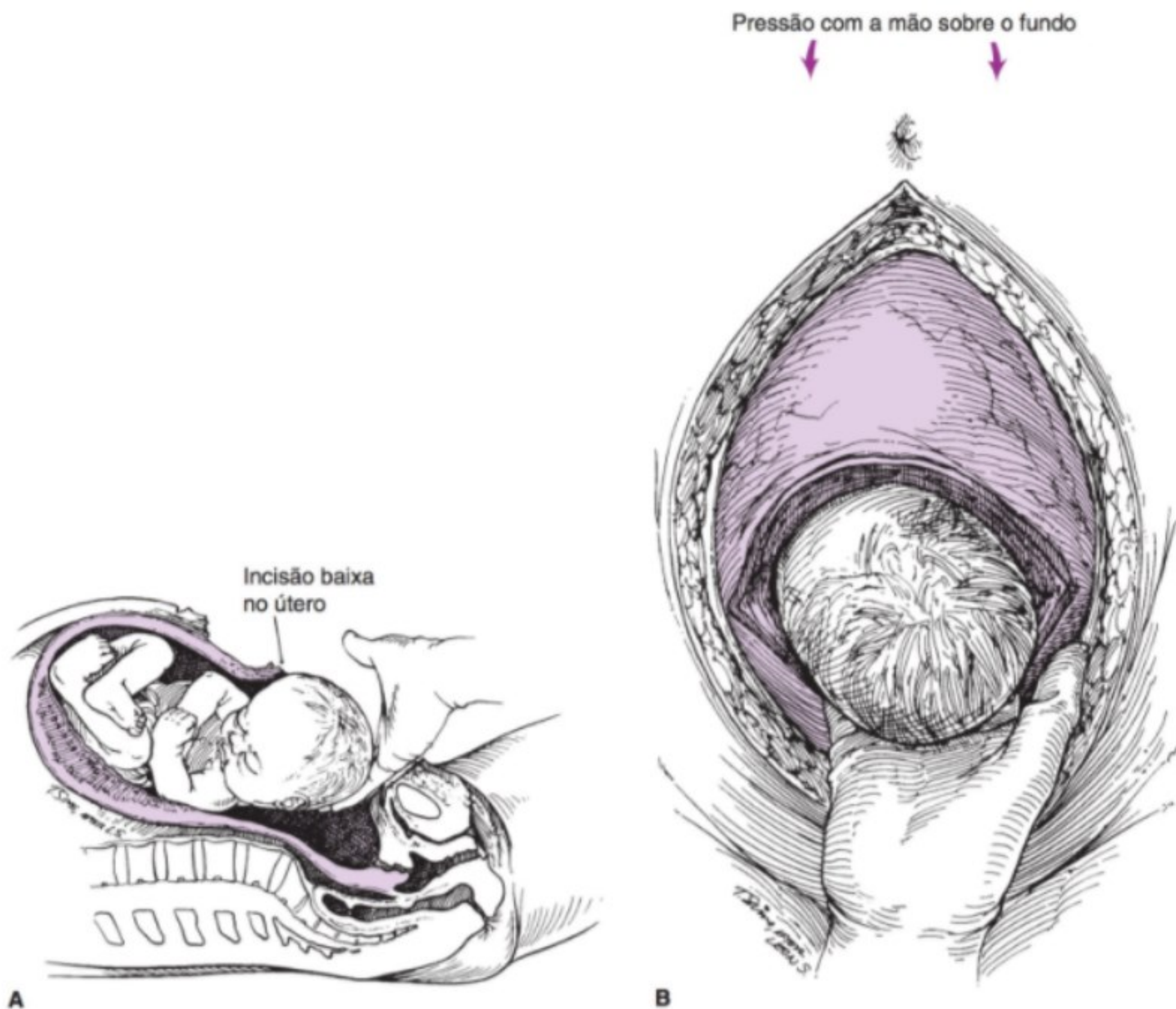


▲ **Figura 20-11** A serosa solta acima da margem superior da bexiga é elevada e incisa lateralmente (Reproduzida, com permissão, de Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SJ, et al. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005, p. 594).



▲ **Figura 20-12** O miométrio é cuidadosamente incisado para evitar cortar a cabeça fetal (Reproduzida, com permissão, de Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SJ, et al. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill. 2005, p. 595).

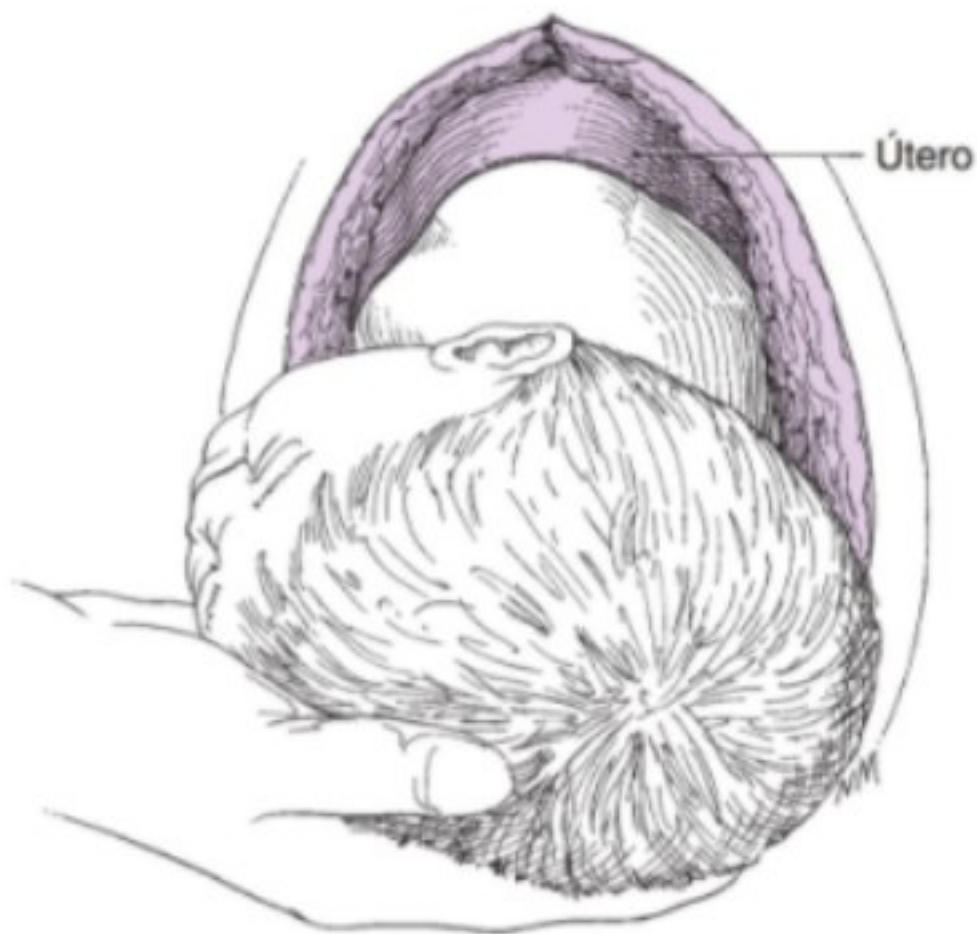
▲ **Figura 20-13** Após penetrar na cavidade uterina, a incisão é lateralmente estendida com tesouras (A) ou com os dedos (B) (Reproduzida, com permissão, de Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SJ, et al. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005, p. 595).



▲ **Figura 20-14** **A:** Imediatamente após a incisão no útero e a ruptura das membranas fetais, os dedos são insinuados entre a sínfise púbica e a cabeça fetal até que a superfície posterior seja atingida. A cabeça é cuidadosamente erguida anteriormente e, quando necessário, superiormente para trazê-la de abaixo da sínfise púbica para frente por meio das incisões uterinas e abdominais. **B:** Quando a cabeça fetal for erguida por meio da incisão, a pressão geralmente é aplicada no fundo do útero por meio da parede abdominal para ajudar a expelir o feto (Reproduzida, com permissão, de Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SJ, et al. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005, p. 596).

Infelizmente, pouca informação sobre a integridade de uma cicatriz em particular em uma gravidez subsequente é obtida investigando-se a presença ou ausência de infecção pós-operatória e a localização da incisão. Em uma gravidez posterior, a dor na área da cicatrização pode sugerir deiscência. Aproximadamente 50% de todas as rupturas das cicatrizes uterinas clássicas ocorrem antes do início do trabalho de parto. A incidência de ruptura uterina é de aproximadamente 4 a 9% das cicatrizes clássicas e 0,7 a 1,5% das cicatrizes transversas baixas. A ruptura de uma cicatriz clássica geralmente é catastrófica, ocorrendo de forma súbita, totalmente e com extrusão parcial ou completa do feto na cavidade abdominal. O choque devido à hemorragia interna é um sinal proeminente. A ruptura de uma cicatriz transversa

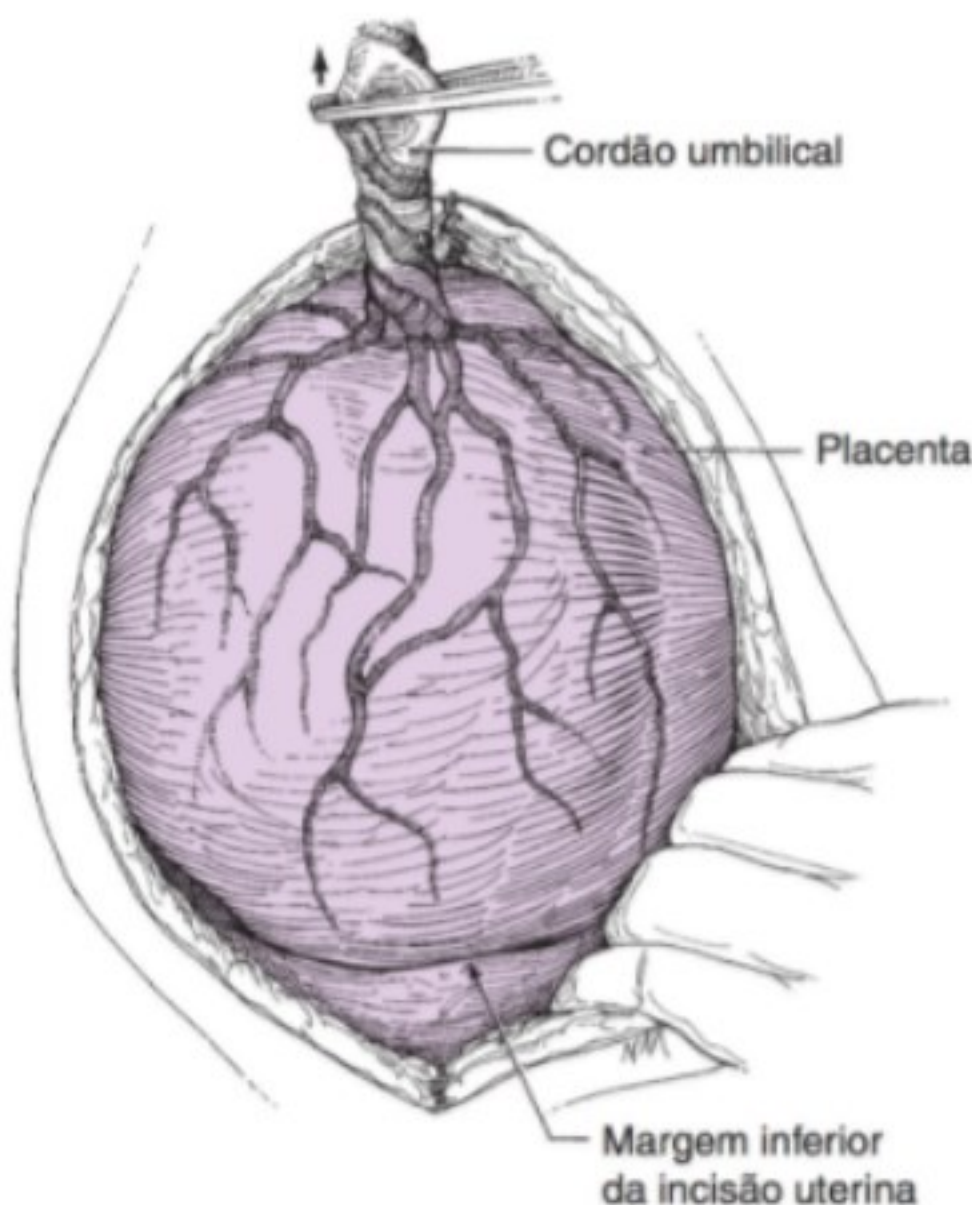
baixa geralmente é sutil e quase sempre ocorre durante o trabalho de parto ativo. O sinal visível mais comum (presente em mais de 80% dos casos) é uma mudança no padrão da frequência cardíaca fetal. Um achado recentemente reconhecido de desacelerações variáveis ou tardias deve colocar o obstetra em alerta. Achados adicionais que podem assinalar ruptura uterina incluem sangramento vaginal, dor abdominal (especialmente sobre um local de incisão anterior) e perda de posição fetal. Deve-se utilizar um eletrodo de escalpo para garantir um monitoramento da frequência cardíaca fetal contínua tão logo seja possível em pacientes que estão passando pelo PTPAC. Se houver suspeita de ruptura uterina, a paciente deve se submeter à cirurgia tão logo seja possível.



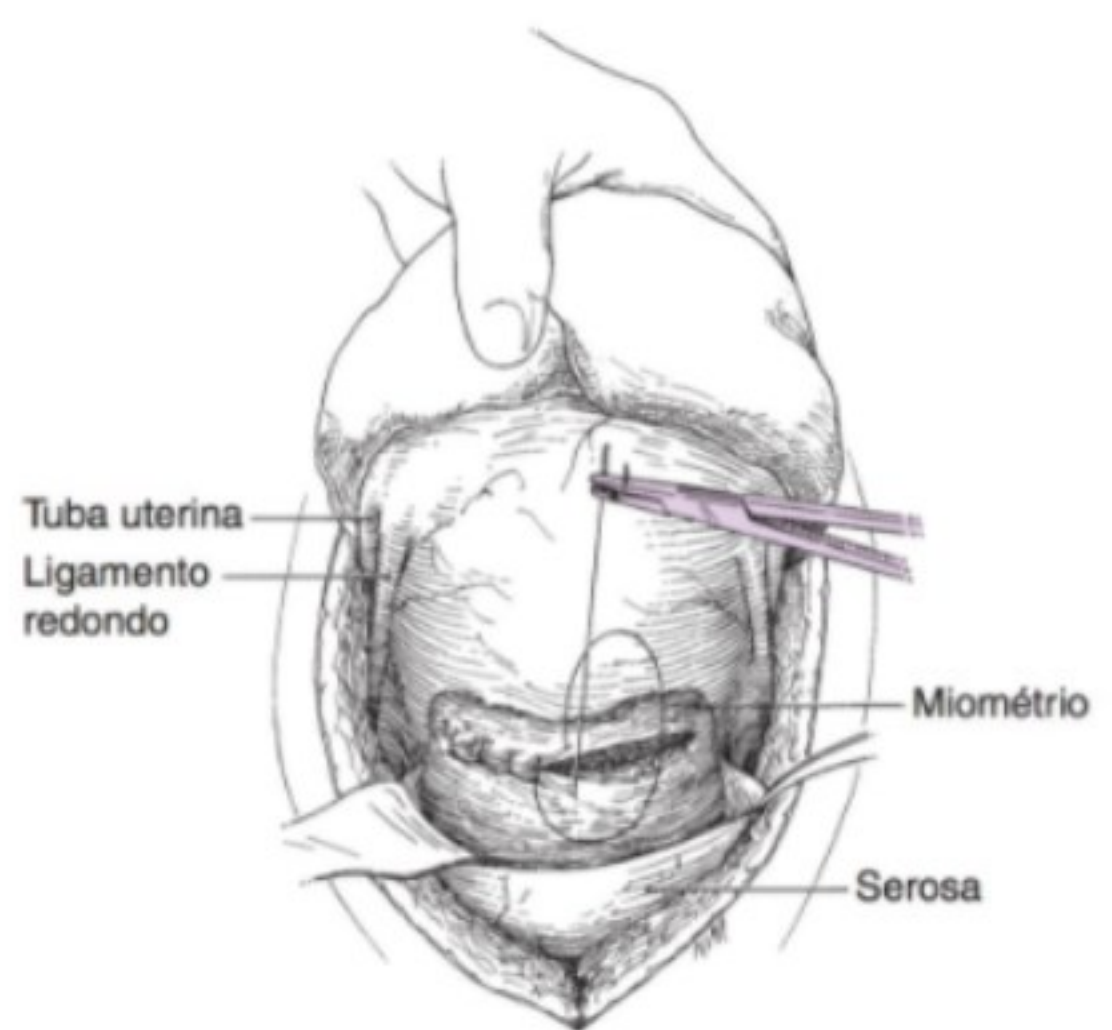
▲ **Figura 20-15** Os ombros são liberados e inicia-se a infusão de ocitocina.

MORBIDADE E MORTALIDADE PERINATAL

Embora possa superficialmente parecer que a cesariana é o procedimento mais seguro para o bebê, isso pode não ser totalmente verdade. Embora geralmente benigna, a taquipneia transitória para o recém-nascido é mais comum com a cesariana do que com o parto vaginal. Há risco de hemorragia fetal e hipoxia quando a



▲ **Figura 20-16** Placenta salientando-se por meio da incisão uterina à medida que o útero se contrai.



▲ **Figura 20-17** As bordas cortadas da incisão uterina são aproximadas com uma sutura de ponto reto.

placenta é encontrada abaixo da incisão uterina e está inadvertida ou propositalmente transeccionada. Há também o risco potencial de laceração do bebê no momento que a incisão uterina é feita. A laceração fetal é registrada ocorrendo em uma base não frequente a uma taxa de aproximadamente 0,2 a 0,4% de todas as cesarianas. O local normal é no rosto, na área da bochecha, mas ela também pode ocorrer nas nádegas, orelha, cabeça ou em qualquer outra parte do corpo sob a incisão. Portanto, é de suma importância que se tenha cuidado ao incisar as camadas do útero. Isso é especialmente verdade no trabalho de parto prolongado, no qual o útero pode estar bem fino. Devido às potenciais complicações para o bebê inerentes a cada cesariana, cada bebê deve ser examinado por um profissional experiente após o parto tão logo seja possível.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Vaginal Birth after Previous Cesarean Delivery. Practice Bulletin* Nº. 115. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2010.

Goetzinger KR, Macones GA. Operative vaginal delivery: Current trends in obstetrics. *Womens Health* 2008;4:281. PMID: 19072477.

Gyamfi C, Juhasz G, Gyamfi P, Blumenfeld Y, Stone JL. Single versus double — layer uterine incision closure and uterine rupture. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;16:639. PMID: 17118738.

Kaimal AJ, Zlatnik MG, Cheng YW, et al. Effect of change in policy regarding the timing of prophylactic antibiotics on the rate of postcesarean delivery surgical site infections. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:310.e.1. PMID: 18771995.

Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during trabalho de parto among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001;345:3. PMID: 11439945.

Nygaard I, Cruikshank DP. Should all women be offered elective cesarean delivery? *Obstet Gynecol* 2003;102:217. PMID: 12907089.

HISTERECTOMIA NA CESARIANA

A principal indicação para a histerectomia na cesariana é a incapacidade de interromper o sangramento. A razão mais comum para realizar a histerectomia na cesariana é a implantação placentária anormal, tal como placenta acreta, increta e percreta. À medida que a taxa de cesariana continua a subir, essas complicações estão se tornando mais comuns. Outras indicações para a histerectomia na cesariana incluem atonia uterina intratável, incapacidade de reparar um útero rompido e miomas uterinos grandes. A histerectomia na cesariana é um procedimento potencialmente mórbido devido à perda sanguínea aumentada e ao potencial para lesão da bexiga, uretra ou intestino.

Os aspectos técnicos da histerectomia no momento da cesariana são similares àqueles da histerectomia na paciente não grávida com exceção de que todas as estruturas, planos de corte e pedículos são altamente vasculares. Portanto, há um risco significativo de perda sanguínea excessiva e a necessidade da transfusão de hemoderivados. Em casos nos quais há suspeita de que a histerectomia de cesariana deva ser realizada, o anestesista e a

equipe do banco de sangue devem ser informados. Recomenda-se que os hemoderivados (concentrado de hemácias e plasma fresco congelado) estejam disponíveis. Por fim, um cirurgião vascular ou ginecologista oncoлогista deve estar de prontidão para ajudar, se necessário. Estudos têm demonstrado que a histerectomia na cesariana executada em um caráter de não emergência é muito mais segura do que a histerectomia realizada em um caráter de emergência. Especificamente, a lesão à bexiga e à uretra e a necessidade de transfusões sanguíneas são mais comuns quando a histerectomia na cesariana é executada com emergência.

Oliphant SS, Jones KA, Wang L, Bunler CH, Lowder JL. Trends over time with commonly performed obstetrics and gynecologic inpatient procedures. *Obstet Gynecol* 2010;116:926. PMID: 20859157.

Vacca A. Trials and tribulations of operative vaginal delivery. *BJOG* 2007;114:519. PMID: 17439561.

Yeomans ER. Operative vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2010;115:645. PMID: 20177298.

Hemorragia pós-parto e o puerpério anormal

Sarah B. H. Poggi, MD

21

HEMORRAGIA PÓS-PARTO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Hemorragia pós-parto denota sangramento excessivo (mais de 500 mL no parto vaginal) após o parto. A hemorragia pode ocorrer antes, durante ou após a liberação da placenta. A perda real de sangue mensurada durante partos vaginais não complicados é em média 700 mL, e a perda de sangue muitas vezes pode ser subestimada. Todavia, o critério de uma perda de 500 mL é aceitável nos dados históricos.
- ▶ A perda de sangue nas primeiras 24 horas após o parto é *hemorragia pós-parto precoce*; a perda de sangue entre 24 horas e seis semanas após o parto é *hemorragia pós-parto tardia*.

▶ Patogênese

A incidência de perda sanguínea excessiva após o parto vaginal é de 5 a 8%. Hemorragia pós-parto é a causa mais comum de perda sanguínea excessiva na gravidez, e a maioria das transfusões em mulheres grávidas é realizada para repor a perda sanguínea após o parto. Hemorragia é a terceira principal causa de mortalidade materna nos Estados Unidos e é diretamente responsável por aproximadamente um sexto das mortes maternas. Em países menos desenvolvidos, a hemorragia está entre as principais causas obstétricas de morte materna.

As causas de hemorragia pós-parto incluem atonia uterina, lacerações obstétricas, tecido placentário retido e defeitos de coagulação.

A. Atonia uterina

O sangramento pós-parto é fisiologicamente controlado por constrição de fibras miométriais entrelaçadas que circundam os vasos sanguíneos que suprem o local de implantação placentária.

Existe atonia uterina quando o miométrio não consegue se contrair.

A atonia é a causa mais comum de hemorragia pós-parto (50% dos casos). As causas predisponentes incluem manipulação excessiva do útero, anestesia geral (particularmente com compostos halogenados), hiperdistensão uterina (gêmeos ou poli-hidrâmnio), trabalho de parto prolongado, grande multiparidade, leiomiomas uterinos, parto cirúrgico e manipulação intrauterina, ocitocina para indução ou correção do trabalho de parto, hemorragia prévia no terceiro estágio, infecção uterina, extravasamento de sangue para dentro do miométrio (útero de Couvelaire) e disfunção miometrial intrínseca.

B. Lacerações obstétricas

O sangramento excessivo por episiotomia, lacerações, ou ambas, causa aproximadamente 20% das hemorragias pós-parto. As lacerações podem envolver o útero, a cérvice, a vagina ou a vulva. Elas normalmente são resultantes de parto precipitado ou não controlado ou de parto cirúrgico de um bebê grande; contudo, elas podem ocorrer após qualquer parto. A laceração de vasos sanguíneos sob o epitélio vaginal ou vulvar resulta em hematomas. O sangramento é escondido e pode ser particularmente perigoso porque ele pode não ser percebido por várias horas e tornar-se aparente apenas quando ocorre choque.

As episiotomias podem causar sangramento excessivo se envolverem artérias ou varicosidades grandes, se a episiotomia for grande ou se um retardo ocorrer entre a episiotomia e o parto ou entre o parto e o reparo da episiotomia.

O sangramento persistente (especialmente vermelho-vivo) e um útero firme, bem contraído, sugerem sangramento por uma laceração ou por episiotomia. Quando lacerações cervicais ou vaginais são identificadas como a fonte de hemorragia pós-parto, o reparo é mais bem realizado com anestesia adequada.

A ruptura espontânea do útero é rara. Os fatores de risco para essa complicação incluem grande multiparidade, má apresentação, cirurgia uterina prévia e indução do trabalho de parto com ocitocina. A ruptura de uma cicatriz de cesariana prévia após o parto vaginal pode ser uma causa progressivamente importante de hemorragia pós-parto.

C. Retenção de tecido placentário

A retenção de tecido placentário e das membranas causa 5 a 10% das hemorragias pós-parto. A retenção de tecido placentário na cavidade uterina ocorre na placenta acreta, que é um diagnóstico cada vez mais frequente nesta era de múltiplas cesarianas. A retenção de tecido placentário também pode se desenvolver em casos tratados por remoção manual da placenta, no manejo inadequado do terceiro estágio do trabalho de parto e na placenta succenturiada não percebida.

Os achados ultrassonográficos de uma massa uterina ecogênica sustentam fortemente o diagnóstico de produtos placentários retidos. A técnica provavelmente é mais bem utilizada em casos de hemorragia que ocorre poucas horas após o parto ou na hemorragia pós-parto tardia. A imagem por duplex-Doppler transvaginal também é eficaz na avaliação dessas pacientes. Alguma evidência indica que a histerossonografia pode ajudar no diagnóstico de tecido trofoblástico residual. Se a cavidade endometrial mostrar-se vazia, dilatação e curetagem desnecessárias podem ser evitadas.

D. Defeitos de coagulação

As coagulopatias na gravidez podem ser defeitos de coagulação adquiridos vistos em associação com vários distúrbios obstétricos, incluindo descolamento da placenta, excesso de tromboplastina por um feto morto retido, embolia de líquido amniótico, pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia e sepse. Essas coagulopatias podem apresentar-se como hipofibrinogenemia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada. A transfusão de mais de 8 U de sangue pode por si só induzir uma coagulopatia dilucional.

Doença de Von Willebrand, trombocitopenia autoimune e leucemia podem ocorrer em mulheres grávidas.

► Prevenção

A prevenção da hemorragia é preferível até mesmo ao melhor tratamento. Todas as pacientes em trabalho de parto devem ser avaliadas para saber se possuem risco de hemorragia pós-parto. Os fatores de risco incluem coagulopatia, hemorragia ou transfusão de sangue durante uma gravidez anterior; anemia durante o trabalho de parto, grande multiparidade; gestação múltipla; bebê grande; poli-hidrâmnio; trabalho de parto disfuncional; indução ou correção do trabalho de parto por ocitocina; trabalho de parto rápido ou tumultuoso; pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia; parto vaginal após cesariana prévia; anestesia geral para parto; parto instrumentado (fórceps); e demora na expulsão da placenta após parto vaginal do bebê.

► Complicações

Embora qualquer mulher possa ter perda sanguínea excessiva durante o parto, as mulheres já comprometidas por anemia ou doença intercorrente têm mais probabilidade de demonstrar deterioração grave de condição, e a anemia e a perda sanguínea excessiva podem predispor à infecção puerperal subsequente. Morbidade maior associada com terapia de transfusão (p.ex., infecção viral, reações de transfusão) é rara, porém não é

insignificante. Além disso, outros tipos de tratamento para anemia podem envolver algum risco.

A hipotensão pós-parto pode levar à necrose parcial ou total da glândula hipófise e causar pan-hipopituitarismo pós-parto, ou síndrome de Sheehan, que é caracterizada por insuficiência de lactato, amenorreia, diminuição no tamanho das mamas, perda de pelos pubianos e axilares, hipotireoidismo e insuficiência suprarrenal. A condição é rara (menos de um em 10.000 partos). Uma mulher que estava hipotensa pós-parto e que está amamentando de forma ativa provavelmente não tem síndrome de Sheehan. A hipotensão também pode causar insuficiência renal aguda e outras lesões de órgãos. Na hemorragia extrema, a esterilidade resultará da histerectomia realizada para controlar hemorragia pós-parto refratária.

► Tratamento

A. Preparação pré-parto

Todas as pacientes obstétricas devem fazer tipagem e rastreamento sanguíneo na admissão. As pacientes identificadas como tendo risco de hemorragia pós-parto devem ter tipagem sanguínea e prova cruzada imediatamente. O sangue deve ser reservado no banco de sangue por 24 horas após o parto. Um cateter intravenoso de grande calibre deve ser seguramente puncionado. A equipe da sala de parto deve estar alerta para o risco de hemorragia. Pacientes com anemia grave devem ser transfundidas logo que a prova cruzada estiver pronta.

Com preocupações associadas à transfusão de sangue, a doação de sangue autólogo em pacientes obstétricas com risco de hemorragia pós-parto tem sido defendida. Apesar da avaliação cuidadosa para fatores de risco, com exceção dos casos de placenta prévia, nossa capacidade de prever quais pacientes terão hemorragia e precisarão de transfusão de sangue permanece insatisfatória; portanto, o custo de tal abordagem pode não ser justificado.

B. Parto

Após o parto do bebê, o útero é massageado em movimentos circulares e para frente e para trás até o miométrio tornar-se firme e bem contraído. Massagem excessiva e vigorosa do útero antes, durante ou depois da liberação da placenta pode interferir na contração normal do miométrio e, em vez de acelerar a contração, pode levar à perda sanguínea pós-parto excessiva.

C. Terceiro estágio do trabalho de parto normal; separação placentária

A placenta normalmente se separa do útero e é expulsa dentro de cinco minutos do parto do bebê em 50% dos casos e dentro de 15 minutos em 90% dos casos. Tentativas de acelerar a separação não trazem benefícios e podem causar risco. A separação placentária espontânea é iminente se o útero tornar-se redondo e firme, um esguicho repentino de sangue sai da vagina, o útero parece elevar-se no abdome e o cordão umbilical move-se para baixo para fora da vagina.

A placenta pode então ser removida pela vagina por tração suave sobre o cordão umbilical. Antes da separação placentária, tração suave firme sobre o cordão combinada com pressão para cima sobre o segmento uterino inferior (manobra de Brandt-Andrews) assegura que a placenta possa ser removida logo que ocorre a separação e fornece um meio de monitorar a consistência do útero. As membranas aderentes podem ser removidas por tração suave com fórceps de anel. A placenta é inspecionada para ver se está completa imediatamente após sua retirada.

► Remoção manual da placenta

A opinião é dividida sobre o momento ideal de remoção manual da placenta. Na presença de hemorragia, não é correto esperar pela separação espontânea, e a remoção manual da placenta deve ser feita sem demora. Tradicionalmente, na ausência de sangramento, muitos profissionais defendiam a remoção da placenta 30 minutos após o parto do bebê. Evidência mais recente sugere que, para prevenir hemorragia pós-parto, uma placenta que não foi expulsa em 18 minutos deve ser removida.

No passado foram feitos esforços para promover a remoção manual de rotina da placenta. A análise racional inclui encurtamento do terceiro estágio do trabalho de parto, diminuição da perda sanguínea, desenvolvimento de experiência em remoção manual como prática para lidar com placenta acreta e fornecimento de um meio de explorar simultaneamente o útero. Atualmente, a evidência indica que a remoção manual da placenta pode ser um fator de risco para endometrite pós-parto. Esses benefícios reais ou potenciais devem ser ponderados contra o desconforto causado à paciente, o risco de infecção e o risco de causar mais sangramento, por interferir nos mecanismos normais de separação placentária.

Técnica: O útero é estabilizado agarrando-se o fundo com uma mão colocada sobre o abdome. A outra mão percorre o curso do cordão umbilical por meio da vagina e da cérvix dentro do útero para apalpar a borda da placenta. As membranas na margem placentária são perfuradas e a mão é inserida entre a placenta e a parede uterina, com o lado palmar na direção da placenta. A mão é então suavemente movimentada de um lado para outro e para cima e para baixo para desprender-se de suas inserções no útero. Quando a placenta foi completamente separada do útero, ela é agarrada e puxada do útero.

Os lados fetal e materno da placenta devem ser inspecionados para assegurar que ela foi removida na sua totalidade. Na superfície fetal, a remoção placentária incompleta é manifestada como interrupção dos vasos sobre a placa coriônica, em geral mostrada por hemorragia. Na superfície materna, é possível ver onde os cotilédones foram separados. Se for observada evidência de remoção incompleta, o útero deve ser reexplorado e todos os pedaços de placenta aderente devem ser removidos. O útero deve ser massageado até que se atinja um tônus miométrico firme. Dependendo dos outros fatores de risco da paciente para endometrite pós-parto, antibióticos profiláticos podem ser dados no momento da remoção manual da placenta.

► Período pós-parto imediato

Agentes uterotônicos podem ser administrados logo que o ombro anterior do bebê é liberado. Há uma incidência

significativamente mais baixa de hemorragia pós-parto em pacientes que recebem ocitocina (intravenosa [IV] ou intramuscular [IM] de baixa dose) no momento da liberação do ombro anterior e tração de cordão controlada comparada com pacientes que recebem ocitocina IV após liberação da placenta. Não houve incidência mais alta de retenção placentária. Contudo, populações sem exames de ultrassonografia para gêmeos possuem um risco potencial de compressão de um segundo gêmeo não diagnosticado, e a ocitocina só deve ser administrada após liberação placentária. A administração de rotina de ocitócicos durante o terceiro estágio reduz a perda sanguínea do parto e diminui as chances de hemorragia pós-parto em 40%. Ocitocina, 10 a 20 U/L de solução salina isotônica ou outra solução IV por infusão IV lenta ou 10 U IM pode ser usada. Administração em bólus não deve ser utilizada porque doses grandes (mais de 5 U) podem causar hipotensão. Recentemente, o misoprostol sublingual (800 µg) foi considerado clinicamente tão eficaz quanto a ocitocina (40 U/L) para tratamento de hemorragia pós-parto. Essa informação é particularmente útil para áreas de baixos recursos porque o misoprostol não precisa ser refrigerado nem requer equipamento especializado para administração, mas, independentemente do cenário, o misoprostol é um adjunto útil para o tratamento de hemorragia pós-parto. Alcaloides do *ergot* (p.ex., maleato de metilergonovina 0,2 mg IM) também podem ser usados rotineiramente, mas não são mais eficazes do que a ocitocina e possuem maior risco porque raramente causam hipertensão acentuada. Isso ocorre mais comumente com administração IV ou quando anestesia regional é utilizada. Os alcaloides do *ergot* não devem ser utilizados em mulheres hipertensas ou em mulheres com doença cardíaca.

► Reparo de lacerações

Se o sangramento for excessivo antes da separação placentária, a remoção manual da placenta é indicada. Por outro lado, a manipulação excessiva do útero deve ser evitada.

A vagina e a cérvix devem ser cuidadosamente inspecionadas logo após a liberação da placenta, com iluminação adequada e assistentes disponíveis. A episiotomia é rapidamente reparada após a massagem ter produzido um útero firme, fortemente contraído. Uma compressa colocada na vagina, acima da episiotomia, ajuda a manter o campo seco; prender a extremidade livre da compressa aos tecidos adjacentes lembra o cirurgião de removê-la após completar o reparo.

A tendência de os vasos com sangramento se retraírem a partir do local de laceração é a razão para um dos princípios cardinais de reparo. Iniciar o reparo acima da extensão mais alta da laceração. A sutura mais alta também é usada, para fornecer tração suave e trazer o local de laceração mais próximo do introito. Ligaduras hemostáticas são então colocadas da maneira comum e todo o canal de parto é cuidadosamente inspecionado para assegurar que não existam locais de sangramento adicional. A inspeção extensa também fornece tempo para confirmar que esforços hemostáticos prévios foram efetivos.

Uma laceração cervical ou vaginal que se estende para o ligamento redondo não deve ser reparada vaginalmente. A laparotomia com evacuação do hematoma resultante e reparo hemostático ou histerectomia são requeridos.

Hematomas grandes ou em expansão das paredes vaginais requerem manejo cirúrgico para controle apropriado. A parede vaginal é exposta primeiro por um assistente. Se uma laceração acompanha o hematoma, ela é estendida de forma que o hematoma possa ser completamente evacuado e explorado. Quando o local de sangramento é identificado, uma grande ligadura hemostática pode ser colocada bem acima do local. Isso assegura hemostasia no vaso, que provavelmente se retrai quando lacerado. A cavidade do hematoma deve ser deixada aberta para permitir a drenagem de sangue e assegurar que o sangramento não será ocultado se a hemostasia não for atingida.

Se não houver laceração na parede do lado vaginal quando um hematoma for identificado, então uma incisão deve ser feita sobre o hematoma para permitir que o tratamento prossiga como descrito.

Após o parto, os assistentes da sala de recuperação devem massagear frequentemente o útero e verificar sangramento vaginal.

► Avaliação de sangramento persistente

Se o sangramento vaginal persistir após a saída da placenta, deve-se iniciar tratamento agressivo. Não é suficiente realizar massagem uterina superficial, por exemplo, sem buscar a causa do sangramento e iniciar tratamento definitivo. Os seguintes passos devem ser tomados sem demora:

1. Comprimir manualmente o útero.
2. Obter assistência.
3. Caso não tenha sido feito, obter sangue para tipagem e prova cruzada.
4. Observar a coagulação do sangue para descartar coagulopatia.
5. Iniciar a reposição de líquido ou de sangue.
6. Explorar cuidadosamente a cavidade uterina.
7. Inspeccionar completamente a cérvix e a vagina.
8. Inserir um segundo cateter IV para administração de sangue ou de líquidos.

A. Medidas para controlar o sangramento

1. Exploração manual do útero — O útero deve ser explorado imediatamente em mulheres com hemorragia pós-parto. A exploração manual também deve ser considerada após a expulsão da placenta nas seguintes circunstâncias: (1) quando o parto vaginal segue cesariana prévia; (2) quando a manipulação intrauterina, tal como versão e extração, foi realizada; (3) quando ocorreu má apresentação durante o trabalho de parto e o parto; (4) quando nasce um bebê prematuro; (5) quando um contorno uterino anormal foi observado antes do parto; e (6) quando houver uma possibilidade de gravidez múltipla não diagnosticada — descartar gêmeos.

Assegurar que todas as partes placentárias tenham sido expulsas e que o útero esteja intacto. Isso deve ser feito mesmo no caso de um útero bem-contraído. A exploração realizada por

outras razões que não a avaliação da hemorragia também deve confirmar que a parede uterina está intacta e deve tentar identificar quaisquer anormalidades estruturais intrauterinas possíveis. A exploração manual do útero não aumenta a morbidade febril ou a perda de sangue.

Técnica: Colocar uma luva nova sobre a luva na mão que está fazendo a exploração. Moldar a mão em formato de cone e introduzi-la por pressão firme por meio da cérvix enquanto estabiliza o fundo do útero com a outra mão. Mover a parte posterior do primeiro e do segundo dedos por toda a superfície do útero, começando no fundo do útero. No segmento uterino inferior, apalpar as paredes com a superfície palmar de um dedo. As lacerações uterinas serão sentidas como um defeito anatômico evidente. Toda exploração deve ser suave porque o útero pós-parto é facilmente perfurado.

A ruptura uterina detectada por exploração manual na presença de hemorragia pós-parto requer laparotomia imediata. A decisão de reparar o defeito ou prosseguir com histerectomia é tomada com base na extensão da ruptura, no desejo da paciente de engravidar futuramente e no seu grau de deterioração clínica.

2. Compressão bimanual e massagem — O passo mais importante para controlar a hemorragia pós-parto atônica é a compressão uterina bimanual imediata, que pode ser continuada por 20 a 30 minutos ou mais. A reposição hídrica deve iniciar logo que uma linha IV segura estiver no local. Tipagem sanguínea e prova cruzada são feitas quando disponíveis. A compressão manual do útero controlará muitos casos de hemorragia devido a atonia uterina, retenção de produtos da concepção (uma vez que os produtos são removidos) e coagulopatias.

Técnica: Colocar uma mão sobre o abdome da paciente e agarrar o fundo do útero; trazê-lo para baixo sobre a sínfise púbica. Inserir a outra mão na vagina e colocar o primeiro e o segundo dedos em cada lado da cérvix e empurrá-la na direção craniana e anteriormente. As artérias uterinas pulsantes devem ser sentidas pelas pontas dos dedos. Massagear o útero com as duas mãos enquanto mantêm pressão. A compressão prolongada (20 a 30 minutos) pode ser requerida, mas quase sempre é bem-sucedida no controle do sangramento.

Inserir uma sonda de Foley na bexiga durante a compressão e massagear, porque a reposição vigorosa de líquido e de sangue causa diurese. Uma bexiga distendida interfere na compressão e na massagem, contribui para o desconforto da paciente e ela mesma pode ser a principal colaboradora da atonia uterina.

3. Curetagem — A curetagem de um útero grande, mole, pós-parto pode ser uma tarefa terrível porque o risco de perfuração é alto e o procedimento comumente resulta em aumento do sangramento em vez de diminuição. A cureta de sucção, mesmo com uma cânula grande, cobre apenas uma área pequena do útero pós-parto, e seu tamanho e formato aumentam a probabilidade de perfuração. Uma cureta romba grande, a cureta “banjo”, provavelmente é o instrumento mais seguro para curetagem do útero pós-parto. Ela pode ser usada quando a exploração manual não consegue remover os fragmentos da placenta aderente.

A curetagem deve ser retardada a menos que o sangramento não possa ser controlado por compressão e massagem isoladas. A curetagem puerperal excessivamente vigorosa pode resultar em remoção completa focal do endométrio, particularmente se o útero estiver infectado, com cicatrização subsequente caracterizada por formação de aderências e **síndrome de Asherman** (amenorreia e esterilidade secundária devido a aderências intrauterinas e sinéquias uterinas). Se as circunstâncias permitirem, a avaliação ultrassônica do útero pós-parto pode distinguir aquelas pacientes que se beneficiam da curetagem daquelas que devem ser tratadas sem curetagem.

4. Compressa uterina — Embora no passado fosse amplamente usada para controle de hemorragia obstétrica, a compressa uterina não é mais favorecida. O útero pode expandir até um tamanho considerável após a liberação da placenta, acomodando, assim, um grande volume de material de compressa e um grande volume de sangue. A técnica também precisa de experiência técnica considerável porque deve-se colocar compressa uniformemente no útero com 4,57 m de gaze de 10,16 cm, às vezes com a ajuda de instrumentação especial (Torpin packer). Contudo, esse método tem sido usado com sucesso, evitando a conversão para laparotomia em nove casos relatados. Como último recurso, a colocação de compressa uterina pode ser particularmente apropriada em centros onde um radiologista intervencionista não está imediatamente disponível.

Uma alternativa para a compressa uterina que se baseia no mesmo princípio do tamponamento uterino é o balão de Bakri. Esse dispositivo é um balão inflável que atinge 800 mL. Devido a uma porta de lúmen dupla, a drenagem do sangue ainda pode ocorrer de modo que não ocorre hemorragia oculta. O balão pode ser facilmente removido vaginalmente após esvaziamento. Uma vantagem do dispositivo é que ele pode ser inserido no momento da hemorragia por uma abordagem vaginal ou no momento da laparotomia; em qualquer caso, ele pode ser removido vaginalmente. O sucesso do dispositivo foi descrito em uma série de casos.

5. Agentes uterotônicos — Deve-se fazer uma infusão de 20 a 40 U/L de ocitocina de cristalóide, se já não estiver em curso, em uma taxa de 10 a 15 mL/min. Pode-se administrar 0,2 mg de metilergonovina IM, porém é contraindicada se a paciente for hipertensa. Injeção intramiometrial de prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) para controlar sangramento foi inicialmente descrita em 1976. Supositórios de prostaglandina intravaginal ou retal, irrigação intrauterina com prostaglandinas e injeção intramiometrial de prostaglandinas também foram relatados para controlar a hemorragia por atonia uterina. A administração IM de análogo de 15-metilprostaglandina foi bem-sucedida no tratamento de 85% das pacientes com hemorragia pós-parto devido à atonia. Falhas nessas séries ocorreram em mulheres que tinham infecções uterinas ou placenta acreta desconhecida. Os efeitos colaterais geralmente são mínimos, mas podem incluir dessaturação de oxigênio transitória, broncoespasmo e, raramente, hipertensão significativa. Febre e diarreia transitórias podem ocorrer. Misoprostol retal (800 µg), um análogo da prostaglandina E_1 , foi considerado eficaz no tratamento de hemorragia pós-parto primária devido à atonia.

Conforme mencionado anteriormente, o misoprostol sublingual (800 µg) foi considerado clinicamente tão eficaz quanto a ocitocina (40 U/L) para o tratamento de hemorragia pós-parto devido à atonia. Essa informação é particularmente útil para áreas de baixos recursos porque o misoprostol não precisa ser refrigerado nem requer equipamento especializado para administração.

6. Embolização radiográfica de vasos pélvicos — A embolização de vasos pélvicos e uterinos por técnicas angiográficas é cada vez mais comum e tem taxas de sucesso que variam de 85 a 95% em mãos experientes. Em instituições com radiologistas intervencionistas treinados, a técnica é considerada válida em mulheres de baixa paridade como uma alternativa à histerectomia. Com a paciente sob anestesia local, um cateter é colocado na aorta e a fluoroscopia é utilizada para identificar o vaso que está sangrando. Pedacos de esponja de gelatina absorvível (Gelfoam) ou *coils* são injetados no vaso danificado (mais geralmente a artéria uterina) ou nos vasos ilíacos internos se nenhum local específico de sangramento pode ser identificado. Se o sangramento continuar, uma embolização adicional pode ser realizada. Essa técnica tem a vantagem de ser efetiva mesmo quando a causa da hemorragia é intrauterina e na presença ou ausência de atonia uterina. Muitos autores recomendam embolização antes da ligadura ilíaca interna, porque a ligadura obstrui a rota de acesso para angiografia. A recanalização adequada pode ocorrer para manter a fertilidade, embora, nesse ponto, existam apenas séries limitadas de casos demonstrando manutenção da fertilidade com embolização da artéria pélvica nesse cenário (oposta ao uso para fibroides uterinos). Embora a embolização da artéria pélvica seja claramente preferível à histerectomia em uma paciente que quer preservar a fertilidade, é importante lembrar que o procedimento possui uma taxa de complicação inerente, cerca de 3 a 5%, com relatos na literatura médica de perda de circulação para as extremidades inferiores, necrose dos lábios e das nádegas e fistula vesicovaginal.

7. Manejo cirúrgico — Os desejos da paciente quanto a gestações futuras deve ser esclarecido assim que a laparotomia é realizada para o manejo da hemorragia pós-parto. Se os desejos da paciente não puderem ser determinados, o cirurgião deve presumir que a fertilidade deve ser preservada. Sempre que possível, o marido ou membros da família também devem ser consultados antes da laparotomia.

A. OCLUSÃO DA AORTA POR PRESSÃO — O controle temporário imediato do sangramento pélvico pode ser obtido na laparotomia por oclusão da aorta por pressão, que fornecerá tempo valioso para tratar hipotensão, obter assistentes experientes, identificar a fonte de sangramento e planejar o procedimento cirúrgico. Na paciente jovem e saudável, a oclusão por pressão pode ser mantida por vários minutos sem sequelas permanentes.

B. LIGADURA DA ARTÉRIA UTERINA — Durante a gravidez, 90% do fluxo sanguíneo para o útero é fornecido pelas artérias uterinas. A ligadura direta desses vasos facilmente acessíveis pode controlar a hemorragia com sucesso em 75 a 90% dos casos, particularmente quando o sangramento é de origem uterina.

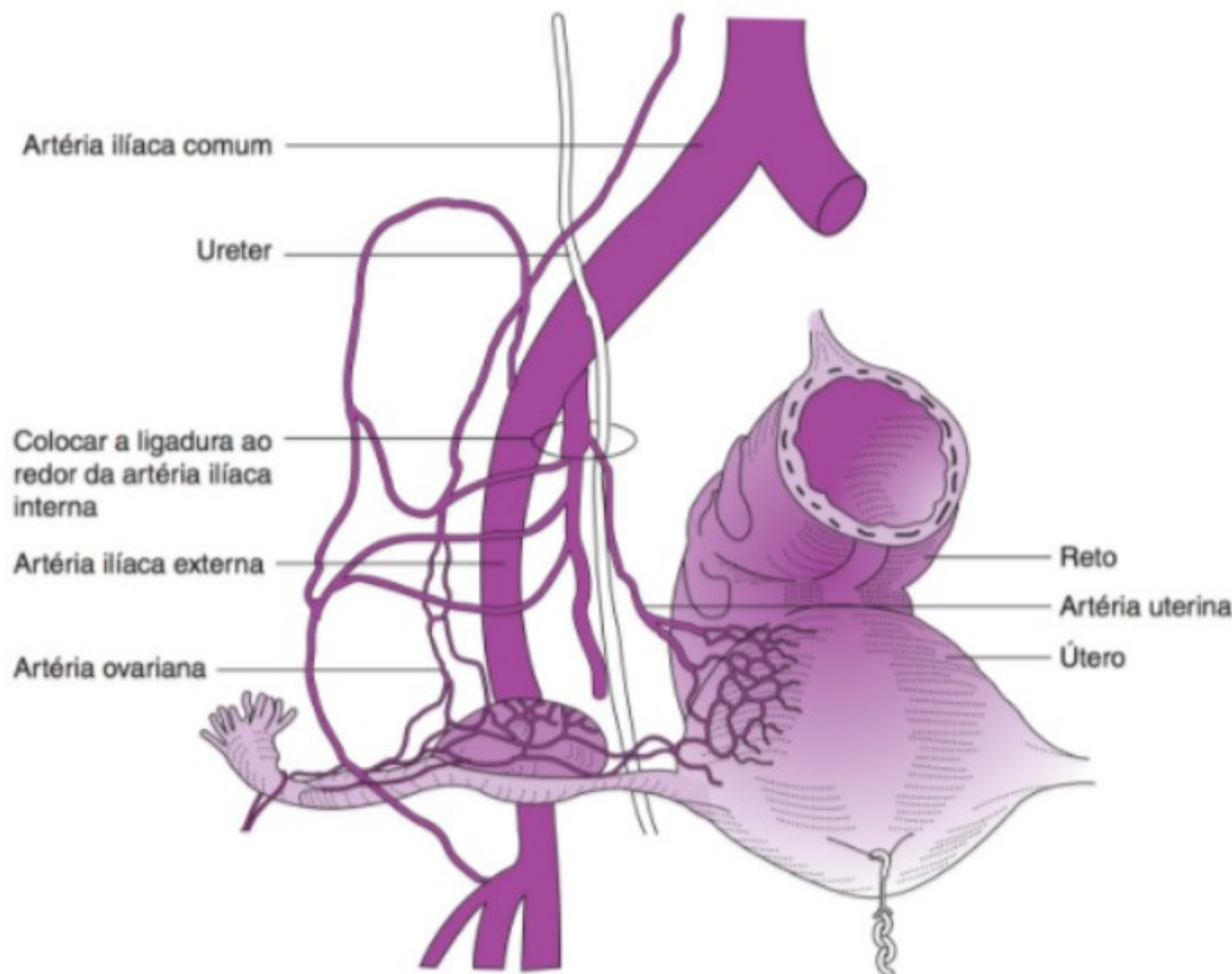
Pode ocorrer recanalização e gestações subsequentes foram relatadas.

Técnica: O útero é levantado para longe do lado a ser ligado. Sutura absorvível em uma agulha grande é colocada ao redor da artéria uterina ascendente e da veia em um lado do útero, passando por meio do miométrio 2 a 4 cm medial aos vasos e por meio da área avascular do ligamento largo do útero. A sutura inclui o miométrio para fixar a sutura e evitar ruptura dos vasos. O mesmo procedimento é então realizado no lado oposto. Se a ligadura for realizada durante a cesariana, as suturas podem ser colocadas logo abaixo da incisão uterina sob o retalho da bexiga. Não é necessário mobilizar a bexiga. A ligadura da artéria uterovariana bilateral também pode ser realizada em uma tentativa de reduzir o fluxo sanguíneo para o útero. Essa técnica deve ser realizada com sutura absorvível perto do ponto de anastomoses entre a artéria ovariana e a artéria uterina ascendente no ligamento uterovariano.

C. SUTURA DE COMPRESSÃO DE B-LYNCH — Uma alternativa às técnicas de ligadura dos vasos é a colocação de uma sutura em suspensório para comprimir o útero nos casos de sangramento difuso por atonia ou percreta (Fig. 21-1). Essa técnica, inicialmente descrita em 1997 e em múltiplas séries de casos pequenas desde então, tem se tornado cada vez mais popular devido à simplicidade do procedimento.

Técnica: A laparotomia é feita da forma padrão para cesariana e uma incisão uterina transversa baixa é feita após a bexiga ser afastada para baixo. O útero é exteriorizado. Para testar a eficácia do método, o útero é comprimido manualmente e outro cirurgião verifica a vagina para ver se o sangramento diminuiu. Usando catagute número 2, o útero é puncionado 3 cm a partir da incisão inferior direita e 3 cm a partir da borda lateral direita. A sutura é feita para emergir 3 cm acima da margem da incisão superior e 4 cm a partir da borda lateral. O catagute é agora visível anteriormente à medida que ele é transposto para comprimir o fundo do útero aproximadamente 34 cm da borda direita do corno do útero. A sutura é sustentada posterior e verticalmente para entrar na parede posterior da cavidade uterina no mesmo nível do ponto de entrada prévio. Após compressão manual, a sutura é apertada e depois atravessada posteriormente no lado esquerdo e passada ao redor do fundo do útero novamente, dessa vez do lado esquerdo. A sutura é trazida anteriormente para puncionar o útero na parte superior da incisão uterina esquerda e depois ressurgir abaixo da incisão inferior de maneira simétrica. Com um cirurgião fornecendo compressão, o outro dá o nó. A histerotomia é fechada da maneira padrão para uma cesariana.

D. LIGADURA DA ARTÉRIA ILÍACA INTERNA — A ligadura da artéria ilíaca (hipogástrica) interna bilateral é o método cirúrgico



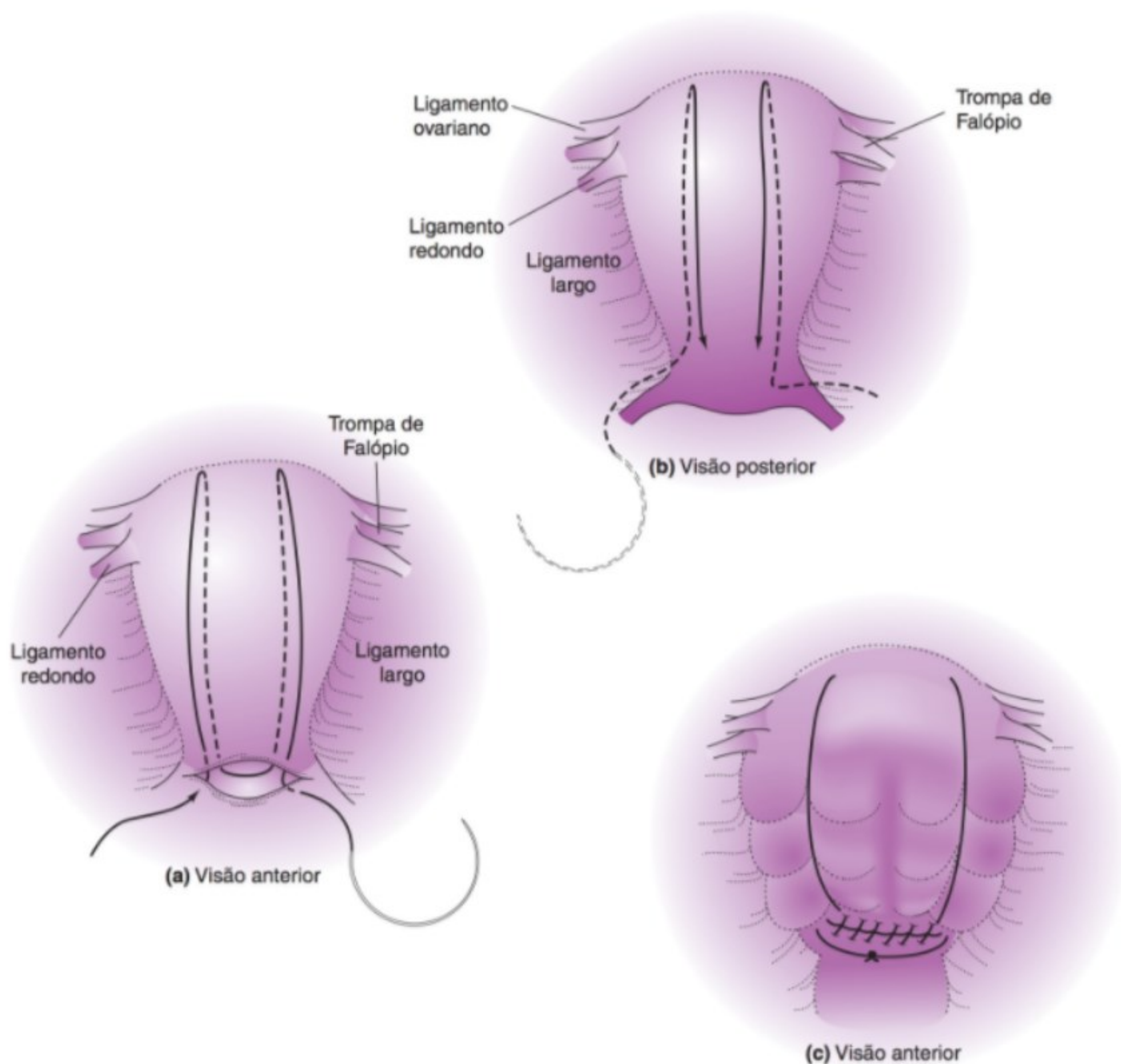
▲ **Figura 21-1** Sutura de compressão de B-Lynch.

usado com mais frequência para controlar o sangramento pós-parto grave (Fig. 21-2). A exposição pode ser difícil, particularmente na presença de um útero grande ou de hematoma. As taxas de insuficiência dessa técnica podem ser de até 57%, mas podem estar relacionadas à habilidade do cirurgião, à causa da hemorragia e à condição da paciente antes de realizar a ligadura.

Técnica: É feita uma incisão no peritônio lateral e paralela ao ligamento infundibulopélvico, ou o ligamento redondo é transectado. Em qualquer um dos casos, o peritônio ao qual o ureter irá aderir-se é dissecado medialmente, o que remove o ureter do campo cirúrgico. O espaço pararretal é então aumentado por dissecação romba. A artéria ilíaca interna na porção lateral do

espaço é isolada e ligada duplamente (mas não cortada) com ligaduras de seda na sua origem a partir da artéria ilíaca comum. O cirurgião deve cuidar para não romper as veias finas adjacentes. O fluxo de sangue distalmente para o útero, a cérvix e a parte superior da vagina não é ocluído, mas a pressão de pulso é suficientemente diminuída para permitir que ocorra hemostasia por trombose *in situ*. A fertilidade é preservada e gestações subsequentes não são comprometidas.

E. HISTERECTOMIA — Histerectomia é o método definitivo de controle de hemorragia pós-parto. Reparo hemostático simples de um útero rompido com ou sem ligadura tubária em uma mulher de paridade alta ou em condição insatisfatória para cirurgia



▲ **Figura 21-2** Localização das ligaduras para ligadura da artéria ilíaca (hipogástrica) interna direita.

mais extensa pode ser preferido a menos que ela tenha doença uterina intercorrente. O procedimento indubitavelmente salva a vida.

8. Reposição de sangue — Reposições de sangue e de líquidos são requeridas para manejo bem-sucedido de hemorragia pós-parto. Transfusões maciças podem ser necessárias em pacientes com hemorragia grave. A terapia de componentes é defendida, com transfusão de células concentradas, plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado quando indicada. Produtos de sangue devem ser obtidos e administrados sem demora quando necessário, porque adiar a transfusão só pode contribuir para o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada. Em ambientes especializados, pode haver um papel para o uso *off-label* fator VII ativado recombinante, que foi originalmente desenvolvido para pacientes com hemofilia mas tem sido usado com sucesso em vários casos de hemorragia pós-parto fulminante.

B. Manejo de hemorragia pós-parto retardada

A hemorragia pós-parto retardada (sangramento de 2 semanas ou mais após o parto) é quase sempre devido a subinvolução do leito placentário ou fragmentos placentários retidos. A involução do sítio placentário é normalmente retardada quando comparada com a do restante do endométrio. Contudo, por razões desconhecidas, na subinvolução, o endométrio adjacente e a decídua basal não se regeneraram para cobrir o local de implantação placentária. Os processos involutivos de trombose e hialinização não ocorreram nos vasos sanguíneos subjacentes, portanto o sangramento pode ocorrer com apenas trauma mínimo ou outros estímulos (desconhecidos). Embora a causa de subinvolução seja desconhecida, implantação placentária defeituosa, implantação no segmento uterino inferior pouco vascularizado e infecção persistente no local de implantação foram sugeridos como possíveis fatores. A compressão uterina e a massagem bimanual, conforme descrito previamente, controlam esse tipo de sangramento, mas pode ser necessário continuar a compressão e a massagem por 30 a 45 minutos ou mais. Como mencionado anteriormente, a ultrassonografia transvaginal pode ajudar no diagnóstico de produtos placentários retidos. Se estudos de imagem sugerirem tecido intracavitário, a curetagem é indicada.

Antibióticos de amplo espectro devem ser iniciados quando a ressuscitação permite. Ocitocina 10 U IM a cada 4 horas ou 10 a 20 U/L de solução IV por infusão contínua lenta, 0,25 mg de 15-metil PGF_{2α} (Prostin 15M) IM a cada 2 horas, ou alcaloides do *ergot*, como o maleato de metilergonovina 0,2 mg, oralmente a cada 6 horas, devem ser administrados por pelo menos 48 horas.

► Prognóstico

A hemorragia pós-parto tem uma taxa de recorrência de aproximadamente 10% em futuras gestações. Existem dados limitados sobre os resultados de gestações após embolização da artéria uterina ou sutura de B-Lynch. Não se sabe se esses procedimentos

colocam as futuras gestações em risco de complicações, embora existam relatos de casos e séries de resultados de gravidez sem problemas após esses procedimentos.

Blum J, Winikoff B, Raghavan S, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol *versus* oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: A double-blind randomized, non-inferiority trial. *Lancet* 2010;375:217-223. PMID: 20060162.

Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, et al. Maternal death in the 21st century: Causes, prevention and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:36.e1-36.e5. PMID: 18455140.

Flood KM, Said S, Geary M, et al. Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:632.e1-632.e6. PMID: 19306969.

Maassen MS, Lambers MD, Tutein Nolthenius RP, van der Valk PH, Elgersma OE. Complications and failure of uterine artery embolisation for intractable postpartum haemorrhage. *BJOG* 2009;116:55-61. PMID: 19016685.

Magann EF, Evans S, Chauhan SP, et al. The length of the third stage of labor and the risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2005;105:290-293. PMID: 15684154.

Sentilhes L, et al. B-Lynch suture for massive persistent post-partum hemorrhage following stepwise uterine devascularization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1020-1026.

Vitthala S, et al. Use of Bakri balloon in post-partum haemorrhage: A series of 15 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:191-194. PMID: 19432609.

PLACENTA ACRETA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

► Uma camada de decídua normalmente separa as vilosidades placentárias e o miométrio no local da implantação placentária. Uma placenta que adere diretamente no miométrio sem uma camada de decídua intermediária é chamada de *placenta acreta*.

► Classificação

A. Por grau de aderência

1. Placenta acreta verdadeira — As vilosidades aderem ao miométrio superficial.
2. Placenta increta — As vilosidades invadem o miométrio.
3. Placenta percreta — As vilosidades penetram em toda a espessura do miométrio.

B. Por quantidade de envolvimento placentário

1. Aderência focal — Um único cotilédone é envolvido.
2. Aderência parcial — Um ou vários cotilédones são envolvidos.
3. Aderência total — Toda a placenta é envolvida.

► Patogênese

Estimativas da incidência de placenta acreta (todas as formas) variam de um em 2.000 até um em 7.000 partos. A placenta acreta verdadeira é responsável por aproximadamente 80% das placentas anormalmente aderentes, a placenta increta é responsável por 15% e a placenta percreta é responsável por 5%. A taxa tem aumentado nas últimas duas décadas, igualando-se ao aumento da taxa de cesariana. A condição tem aparecido como a principal causa de histerectomia periparto em países mais desenvolvidos.

A penetrabilidade excessiva do trofoblasto e a decídua basal defeituosa ou ausente foram sugeridas como causas de placenta acreta. O exame histológico do local de implantação placentária geralmente demonstra a ausência da decídua e da camada de Nitabuch. Os casos de placenta acreta foram vistos no primeiro trimestre, sugerindo que o processo pode ocorrer no momento da implantação e não mais tarde, durante a gestação.

Embora a causa exata seja desconhecida, várias situações clínicas estão associadas com placenta acreta, tais como cesariana prévia, placenta prévia, grande multiparidade, curetagem uterina prévia e síndrome de Asherman previamente tratada.

Essas condições partilham um possível defeito comum na formação da decídua basal. A incidência de placenta acreta na presença de placenta prévia após uma incisão uterina anterior é entre 14 e 24%, após duas é 23 a 48% e após três é 35 a 50%. A incidência de placenta acreta após tratamento bem-sucedido de síndrome de Asherman pode ser de até 15%.

► Achados clínicos

Os efeitos adversos da placenta acreta na gravidez ou durante o curso do trabalho de parto e do parto são incomuns. Raramente ocorre hemorragia intra-abdominal ou invasão placentária de órgãos adjacentes antes do trabalho de parto, com o diagnóstico feito na laparotomia.

O diagnóstico de placenta increta antes do parto com base na falta da área sonolúcida normalmente vista abaixo do local de implantação durante o exame ultrassonográfico é um achado confirmado em vários registros. O diagnóstico antenatal sonográfico da placenta acreta menos invasiva também foi relatado. A imagem por Doppler colorido parece ser particularmente útil no diagnóstico. A imagem por ressonância magnética também ajudou no diagnóstico de placenta acreta. O diagnóstico é muitas vezes estabelecido quando nenhum plano de clivagem é encontrado entre a placenta ou partes da placenta e do miométrio na presença de hemorragia pós-parto. As partes placentárias retidas impedem que o miométrio se contraia e por meio disso atinja a hemostasia. O sangramento pode ser intenso. A inspeção da placenta já separada mostra que porções estão faltando, e a exploração manual pode produzir fragmentos placentários adicionais.

A separação espontânea retardada da placenta também é uma indicação de placenta com aderência não usual. O envolvimento focal ou parcial pode ser manifestado como dificuldade em estabelecer um plano de clivagem durante a remoção manual da placenta. A remoção de uma placenta totalmente aderente é difícil. Esforços persistentes para remover de forma

manual uma placenta totalmente aderente são inúteis e perda de tempo, e resultam em perda sanguínea ainda maior. A preparação para histerectomia deve começar logo que houver suspeita do diagnóstico.

► Complicações

A morbidade imediata associada com uma placenta anormalmente aderente é aquela associada a qualquer tipo de hemorragia pós-parto. Perda sanguínea maciça e hipotensão podem ocorrer. A manipulação intrauterina necessária para diagnosticar e tratar a placenta acreta pode resultar em perfuração uterina e infecção. A esterilidade pode ocorrer como um resultado de histerectomia realizada para controlar o sangramento. A condição não é uma causa principal de mortalidade nos Estados Unidos, talvez devido ao diagnóstico antes do parto e à preparação da equipe obstétrica.

A recorrência pode ser comum com graus menores de aderência.

► Tratamento

A reposição de líquidos e de sangue deve iniciar assim que a perda excessiva de sangue é diagnosticada. A inserção de um segundo cateter IV de grande calibre pode ser necessária. A avaliação de hemorragia puerperal deve ser realizada conforme descrita anteriormente na Avaliação de sangramento persistente.

O tratamento conservador de placenta acreta em mulheres de paridade baixa é cada vez mais realizado. Uma série recente descreveu sucesso em 131 de 167 mulheres tratadas com injeções de metotrexato IM em série após embolização da artéria pélvica. A placenta (ou porções dela) é deixada no local se o sangramento for mínimo e mais tarde será descartada. Gestações subsequentes bem-sucedidas foram relatadas, embora o risco de recorrência de placenta acreta possa ser alto.

O tratamento conservador bem-sucedido de placenta percreta é raro, mas a abordagem conservadora pode ser uma opção razoável se apenas defeitos focais estão presentes, se a perda de sangue não é excessiva e se a paciente deseja preservar a fertilidade. Em casos previstos de placenta acreta grave, oclusão de balão e embolização pré-operatória das artérias ilíacas internas podem minimizar as perdas sanguíneas intraoperatórias. Foi relatada embolização bem-sucedida em casos não previstos de placenta acreta. Contudo, ressecção adicional de órgãos adjacentes, tais como cistectomia parcial, pode ser necessária na placenta percreta.

PROGNÓSTICO

Para mulheres que tiveram sucesso no tratamento conservador e na preservação uterina, gestações subsequentes foram relatadas, embora o risco de recorrência de placenta acreta possa ser alto.

Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, et al. Maternal outcomes after conservative treatment for placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2010;115:526-534. PMID: 20177283.

INVERSÃO UTERINA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Inversão uterina é o prolapso do fundo uterino até a cérvix ou além dela de modo que o útero está de fato virado do avesso.
- ▶ Quase todos os casos de inversão uterina ocorrem após o parto e podem piorar por excesso de tração no cordão antes da separação placentária.
- ▶ A inversão uterina não puerperal é rara e geralmente é associada com tumores (p.ex., leiomiomas polipoides).

▶ Patogênese

Em séries relatadas nos últimos 30 anos, a incidência de inversão uterina variou de uma em 4.000 até uma em 100.000 partos; uma incidência de uma em 20.000 é muitas vezes citada. Um profissional relatou nenhuma inversão em mais de 10.000 partos conduzidos pessoalmente. Revisões mais recentes indicam uma incidência maior de inversão uterina, aproximadamente uma em 2.000 até uma em 2.500 partos.

A causa exata de inversão uterina é desconhecida e a condição nem sempre é evitável. A cérvix deve estar dilatada e o fundo uterino deve estar relaxado para ocorrer inversão. O esvaziamento uterino rápido pode contribuir para o relaxamento uterino.

Condições que podem predispor as mulheres à inversão uterina incluem implantação da placenta no fundo do útero, aderência anormal da placenta (placenta acreta parcial), fraqueza congênita ou adquirida do miométrio, anomalias uterinas, trabalho de parto prolongado, inversão uterina prévia, terapia intraparto com sulfato de magnésio, forte tração exercida sobre o cordão umbilical e pressão no fundo do útero.

▶ Prevenção

Muitos casos de inversão uterina resultam de manejo inadequado no terceiro período do trabalho de parto em mulheres que já estão em risco de desenvolver inversão uterina. As seguintes manobras devem ser evitadas: tração excessiva no cordão umbilical, pressão excessiva no fundo do útero, pressão intra-abdominal excessiva e remoção manual excessivamente vigorosa da placenta.

▶ Achados clínicos

O diagnóstico de inversão uterina geralmente é óbvio. Choque e hemorragia são proeminentes, assim como dor considerável. Uma massa de sangue vermelho-escuro é palpável e muitas vezes visível na cérvix, na vagina ou fora da vagina. Uma depressão no fundo uterino ou mesmo ausência de fundo é observada no exame abdominal. A inversão parcial na qual o fundo do útero permanece dentro da vagina pode não ser percebida se o profissional não estiver ciente dessa complicação.

Se o útero estiver invertido mas não protrair por meio da cérvix, a inversão é *incompleta*. Na inversão *incompleta*, o fundo uterino prolapsou por meio da cérvix. Ocasionalmente, todo o útero pode prolapsar para fora da vagina.

A inversão puerperal também foi classificada com base na sua duração. A inversão aguda ocorre imediatamente após o parto e antes de a cérvix se contrair. Uma vez que a cérvix se contrai, a inversão é chamada de *subaguda*. A inversão crônica é observada mais de quatro semanas após o parto. Hoje, quase todos os casos de inversão uterina são da variedade aguda e são percebidos e tratados imediatamente após o parto.

▶ Diagnóstico diferencial

Em alguns casos, um fibroide prolapsado pode ter achados clínicos similares aos da inversão uterina; contudo, com um fibroide prolapsado, o fundo uterino deve ser palpável no exame abdominal.

▶ Complicações

A morbidade e a mortalidade associadas com inversão uterina correlacionam-se com o grau de hemorragia, a rapidez do diagnóstico e a eficácia do tratamento.

A morbidade imediata é aquela associada com qualquer hemorragia pós-parto; contudo, a endometriometrite muitas vezes ocorre após a inversão uterina. Os intestinos e os anexos uterinos podem ser lesionados se forem comprimidos pelo fundo uterino prolapsado. A morte pode ocorrer devido à inversão uterina, embora com reconhecimento imediato, tratamento definitivo e ressuscitação vigorosa, a taxa de mortalidade nessa condição deve ser muito baixa.

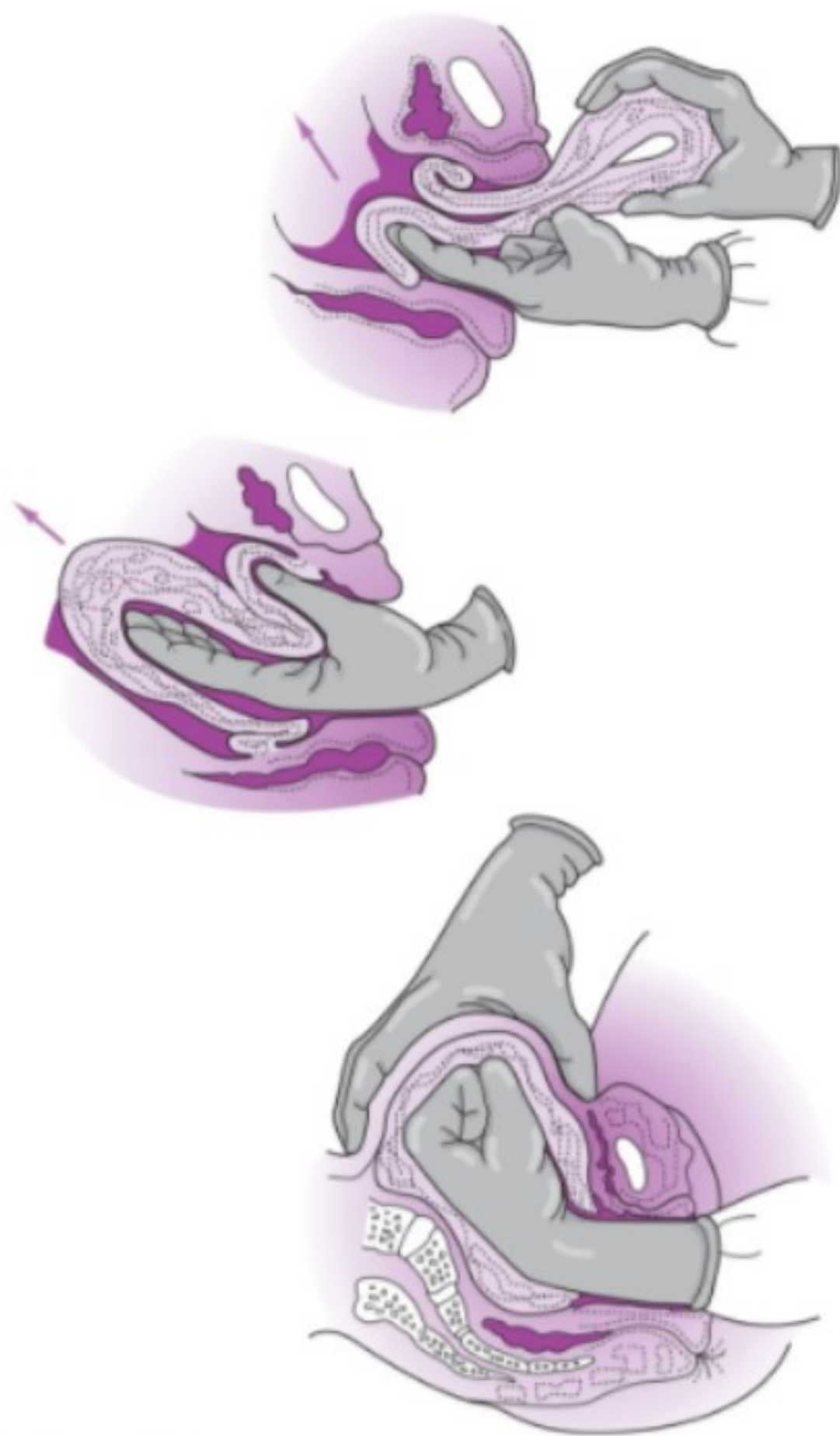
▶ Tratamento

O manejo bem-sucedido de pacientes com inversão uterina depende de reconhecimento e tratamento imediatos. Se as medidas iniciais não aliviarem a condição, ela pode progredir até o ponto no qual é necessário tratamento cirúrgico ou até histerectomia. Choque associado com inversão uterina geralmente é profundo. A hemorragia pode ser maciça e a hipovolemia deve ser vigorosamente tratada com reposição de líquidos e de sangue.

A. Reposicionamento manual do útero

O tratamento deve iniciar logo que o diagnóstico de inversão uterina é feito. A assistência é vital. Uma tentativa inicial deve ser feita para reposicionar o fundo do útero. O fundo invertido, junto com a placenta se ela ainda estiver presa, é lenta e firmemente empurrado para cima no eixo do útero (Fig. 21-3). Se a placenta não se separou, não remova-a até que uma infusão IV adequada tenha sido estabelecida.

Se a tentativa inicial falhar, induzir anestesia geral, preferivelmente com um agente halogenado (p.ex., halotano) para fornecer relaxamento uterino. Alternativamente, 50 µg de nitroglicerina intravenosa pode ser dada como um bólus para relaxar o útero e evitar intubação. A dose pode ser repetida pelo menos uma vez. Enquanto o auxílio do anestesista é aguardado,



▲ **Figura 21-3** Reposicionamento de um útero invertido.

tocolíticos facilmente disponíveis podem ser utilizados de forma eficaz. Sulfato de magnésio IV ou 0,25 mg de terbutalina como dose IV em bólus pode ser utilizado com sucesso para atingir relaxamento uterino na inversão subaguda, e nenhum esteve associado a sangramento.

Técnica: O punho do cirurgião é colocado no fundo uterino e este é gradualmente empurrado para trás dentro da pelve por meio da cérvix dilatada. O anestésico geral ou relaxante uterino é descontinuado. Infusão de ocitocina ou de alcaloides do *ergot* é iniciada e a reposição de líquidos e de sangue é continuada. Alternativamente, as prostaglandinas podem ser usadas para provocar contração uterina após o reposicionamento. Compressão uterina bimanual e massagem são mantidas até o útero estar contraído e a hemorragia cessar. A placenta pode então ser removida.

Os antibióticos devem ser iniciados logo que possível. Ocitócicos ou alcaloides do *ergot* são continuados por pelo menos 24 horas. Determinações frequentes do nível de hematócrito devem ser feitas para avaliar a necessidade de reposição

sanguínea adicional. Suplementos com ferro devem iniciar com a retomada da ingestão oral.

B. Reposicionamento cirúrgico do útero

O reposicionamento cirúrgico do útero raramente é necessário na prática médica contemporânea nos Estados Unidos. Contudo, quando todos os outros esforços de reposicionamento do útero invertido falharem, a intervenção cirúrgica pode salvar a vida. Isso em geral é realizado por uma incisão vertical por meio do segmento uterino inferior diretamente posterior. O útero é reposicionado puxando por cima ou, muito raramente, empurrando por baixo (usando uma luva estéril). A incisão é então reparada como seria qualquer incisão uterina. A reposição de sangue, antibióticos e monitoramento cuidadoso são necessários para manejo perioperatório bem-sucedido.

► Prognóstico

Não está claro se a inversão uterina tem risco aumentado de recorrência em futuras gestações. O prognóstico para mulheres com inversão uterina nas quais o útero foi recolocado com sucesso na sua posição anatômica normal é geralmente considerado excelente.

INFECÇÕES PÓS-PARTO E PUERPÉRAIS

► Considerações gerais

As infecções estão entre as complicações puerperais mais proeminentes. Uma melhor compreensão da história natural de infecções genitais femininas e a disponibilidade de antibióticos potentes podem ter produzido uma atitude complacente sobre infecções puerperais que é irreal. As infecções pós-parto ainda são de custo elevado para as pacientes e para a sociedade, e elas estão associadas com uma ameaça reconhecidamente pequena, porém não insignificante, de incapacidade grave e morte.

A morbidade puerperal devido à infecção pode ocorrer se a temperatura da paciente é maior que 38°C (100,4°F) em duas ocasiões separadas de pelo menos 24 horas após as primeiras 24 horas após o parto. Infecções evidentes podem ocorrer e ocorrem na ausência desses critérios, mas febre de algum grau continua sendo a marca de infecção puerperal e pode presumir-se que a paciente com febre tem uma infecção genital até que se prove o contrário.

► Incidência

A morbidade infecciosa puerperal afeta 2 a 8% das mulheres grávidas e é mais comum naquelas de nível socioeconômico baixo, que realizaram parto cirúrgico, com ruptura prematura das membranas, com longos trabalhos de parto ou que possuem múltiplos exames pélvicos.

► Morbidade e mortalidade

As infecções pós-parto são responsáveis por muitas das morbidades associadas ao nascimento e são diretamente responsáveis

pela ou contribuem para a morte de aproximadamente 7% de todas as gestantes que morrem a cada ano nos Estados Unidos. Os custos são consideráveis, não apenas nos dias adicionais de hospitalização e nas medicações, mas também no tempo perdido de trabalho.

A esterilidade pode ser resultado das sequelas de infecções pós-parto, tais como aderências perianexiais. A histerectomia ocasionalmente é requerida em pacientes com infecção pós-parto ou pós-operatória grave.

► Patogênese

A flora do canal de parto de mulheres grávidas é essencialmente a mesma que a das mulheres não grávidas, embora variações nas técnicas de cultura e nas populações de estudo tenham produzido resultados acentuadamente diferentes. A flora vaginal geralmente inclui organismos aeróbios e anaeróbios que são comumente considerados patogênicos (Quadro 21-1). Vários mecanismos previnem infecção clínica no trato genital, tais como acidez da vagina normal; muco cervical espesso, viscoso e anticorpos maternos para a maioria da flora materna.

Durante o trabalho de parto e particularmente após a ruptura das membranas, alguns dos mecanismos protetores não estão mais presentes. Exames e aparelhos de monitoramento invasivos facilitam a introdução de bactérias vaginais na cavidade uterina. Pode-se fazer cultura das bactérias a partir do líquido amniótico da maioria das mulheres que realizam monitoramento da pressão intrauterina, mas a infecção pós-parto clínica é vista em menos de 10% desses casos. Contrações durante o trabalho de parto podem disseminar as bactérias presentes na cavidade amniótica para os linfáticos uterinos adjacentes e até mesmo para a corrente sanguínea.

O útero pós-parto inicialmente é destituído de mecanismos que fazem com que ele se mantenha estéril e as bactérias podem ser recuperadas pelo útero em quase todas as mulheres no período pós-parto. Se a doença é ou não clinicamente expressa depende da presença de fatores predisponentes, da duração da contaminação uterina e do tipo e da quantidade de microrganismos envolvidos. A necrose da decídua e de outros conteúdos intrauterinos (lóquios) promove um aumento no número de bactérias anaeróbias, antigamente limitado por falta de nutrientes adequados e outros fatores necessários para crescimento.

A esterilidade da cavidade endometrial retorna pela terceira ou quarta semana pós-parto. Os granulócitos que penetram a cavidade endometrial e a drenagem aberta dos lóquios são eficazes para prevenir infecção em muitas pacientes.

► Etiologia

Quase todas as infecções pós-parto são causadas por bactérias normalmente presentes na genitália de mulheres grávidas. Os lóquios são um meio de cultura excelente para organismos que ascendem da vagina. Em mulheres que passaram por cesariana, tecidos mais desvitalizados e corpos estranhos (suturas) estão presentes, fornecendo área fértil adicional para possível contaminação e infecção subsequente. Cerca de 70% das infecções de tecidos moles puerperais são infecções mistas que consistem em

Quadro 21-1 Porcentagem de organismos isolados da vagina ou da cérvix em mulheres grávidas e não grávidas normais

Organismos	Porcentagem isolada
Bactérias aeróbias	
<i>Lactobacillus</i>	17-97
Difteroides	14-83
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7-67
<i>Staphylococcus aureus</i>	0-12
Estreptococos α -hemolíticos	2-53
Estreptococos β -hemolíticos	0-93
Estreptococos não hemolíticos	4-37
Estreptococos do grupo D	4-44
<i>Escherichia coli</i>	0-28
<i>Gardnerella vaginalis</i>	40-43
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1-7
<i>Mycoplasma</i>	15-72
<i>Ureaplasma</i>	40-95
Bactérias anaeróbias	
<i>Lactobacillus</i>	11-72
<i>Bacteroides fragilis</i>	0-20
Espécies de <i>Bacteroides</i>	0-50
Espécies de <i>Fusobacterium</i>	0-18
Espécies de <i>Peptococcus</i>	0-71
Espécies de <i>Peptostreptococcus</i>	12-40
Espécies de <i>Veillonella</i>	0-27
Espécies de <i>Clostridium</i>	0-17
Espécies de <i>Bifidobacterium</i>	0-32
Espécies de <i>Eubacterium</i>	0-36

organismos aeróbios e anaeróbios; infecções que ocorrem em mulheres que passam por cesariana têm mais probabilidade de serem graves.

► Avaliação geral

A fonte de infecção deve ser identificada, a causa provável, determinada e a gravidade, avaliada. A maioria das mulheres com febre no período pós-parto tem endometrite. A infecção do trato urinário é a infecção seguinte mais comum. Endometrite negligenciada ou virulenta pode progredir para infecção mais grave. Sepses generalizada, tromboflebite pélvica séptica ou abscesso pélvico pode ser o resultado final de uma infecção inicial da cavidade endometrial.

1. Endometrite



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Infecção do endométrio
- Febre e um útero mole, sensível no exame físico

► Patogênese

Todas as seguintes circunstâncias têm levado a taxas de infecção pós-parto mais altas do que o normal: ruptura prolongada das membranas (mais de 24 horas), corioamnionite, um número excessivo de exames vaginais digitais, trabalho de parto prolongado (mais de 12 horas), toxemia, cateteres de pressão intrauterinos (mais de 8 horas), monitoramento por eletrodo de escapo fetal, vaginite ou cervicite preexistente, partos vaginais cirúrgicos, cesariana, anemia intraparto e pós-parto, má nutrição, obesidade, baixo estado socioeconômico e coito próximo do termo.

Cesariana e classe socioeconômica baixa são consistentemente associadas a taxas mais altas de infecção pós-parto, e a cesariana é facilmente o fator de risco identificável mais comum para desenvolvimento de infecção puerperal. Algumas séries relatam uma taxa de infecção de 40 a 80% após cesariana. A infecção pós-parto tem maior probabilidade de ser grave após cesariana do que após parto vaginal. Uma história de vaginose bacteriana está associada com um risco mais alto de endometrite pós-cesariana.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Febre e um útero mole e sensível são os sinais mais proeminentes de endometrite. Os lóquios podem ter ou não um odor pútrido. Há leucocitose. Em doença mais grave, febre alta, mal-estar, desconforto abdominal, íleo, hipotensão e sepse generalizada podem ser vistos. A movimentação do útero provoca aumento da dor.

1. Febre — Embora o puerpério seja um período de atividade metabólica alta, esse fator não deve elevar a temperatura além de 37,2°C e, por conseguinte, apenas brevemente nas primeiras 24 horas pós-parto. Elevações modestas da temperatura podem ocorrer com desidratação. Qualquer mulher com uma febre acima de 38°C em qualquer momento durante o puerpério deve ser avaliada.

A endometrite resulta em temperaturas que variam de 38°C a mais de 40°C, dependendo da paciente, do microrganismo causador e da extensão da infecção. A variação de temperatura mais baixa é mais comum. A endometrite geralmente se desenvolve no segundo ou terceiro dia pós-parto. Febre precoce (dentro de poucas horas do parto) e hipotensão são quase patognomônicas para infecção com estreptococos β-hemolíticos.

2. Desconforto uterino — O útero é mole e delicadamente sensível. O movimento da cérvix e do útero pode causar aumento da dor.

A sensibilidade abdominal geralmente é limitada ao abdome inferior e não lateraliza. Um exame basal cuidadosamente realizado deve incluir uma avaliação anexial. Massas anexiais palpáveis no exame abdominal ou pélvico não são vistas em endometrite não complicada, mas abscesso tubo-ovariano pode ser uma complicação tardia de uma infecção originalmente confinada ao útero. Sons intestinais podem estar diminuídos, e o abdome, distendido e timpânico.

O exame pélvico confirma os achados revelados pelo exame abdominal.

B. Achados laboratoriais

1. Achados hematológicos — Leucocitose é um achado normal durante o trabalho de parto e o período puerperal imediato. A contagem de leucócitos pode ser de até 20.000/μL na ausência de infecção, portanto contagens mais altas podem ser previstas em infecção. A bacteremia está presente em 5 a 10% das mulheres com endometrite não complicada. *Mycoplasma* é muitas vezes recuperado a partir do sangue de pacientes com febre pós-parto. As infecções com *Bacteroides* como o organismo predominante são muitas vezes associadas a culturas sanguíneas positivas.

2. Exame de urina — O exame de urina deve ser rotineiramente realizado em pacientes que têm endometrite porque as infecções do trato urinário estão muitas vezes associadas a um quadro clínico similar ao de endometrite leve. Se forem observadas piúria e bactérias em uma amostra adequadamente coletada, deve-se iniciar o tratamento com antibiótico adequado para infecções do trato urinário e uma porção da amostra deve ser enviada para cultura.

3. Culturas dos lóquios — As bactérias que colonizam o canal cervical e a ectocérvice quase sempre podem ser recuperadas por culturas dos lóquios, mas podem não ser os mesmos organismos que causam endometrite. Culturas acuradas podem ser atingidas apenas se as amostras obtidas transcervicalmente estiverem livres de contaminação vaginal. O material deve ser obtido usando-se um espéculo para permitir a visualização direta da cérvix e um dispositivo enluvado para cultura (um *swab* que é coberto enquanto passa pela área contaminada, depois descoberto para obter uma cultura da área desejada). A aspiração transabdominal de conteúdos uterinos assegura uma amostra não contaminada, mas o uso de rotina dessa técnica provavelmente não é justificado e a confirmação da colocação dentro da cavidade uterina pode ser difícil. A menos que medidas especiais sejam tomadas para prevenir a contaminação cervical e para assegurar a recuperação de espécies anaeróbicas, os resultados de culturas de lóquios devem ser interpretados com muito cuidado.

4. Achados bacteriológicos — Embora os organismos responsáveis por infecções puerperais variem consideravelmente entre os hospitais, a maioria das infecções puerperais deve-se

a estreptococos anaeróbios, coliformes Gram-negativos, *Bacteroides* spp. e estreptococos aeróbios. *Chlamydia* e *Mycoplasma* também são envolvidos em muitas infecções pós-parto, mas isolamentos destes germes são raros devido à dificuldade de realizar a cultura desses organismos. Gonococos são identificados em vários graus. A porcentagem de microrganismos representativos identificados de mulheres com endometrite é fornecida no Quadro 21-2.

Padrões de isolados bacterianos em infecções puerperais no hospital de uma paciente em questão são mais importantes para orientar a seleção de antibióticos apropriados do que os estudos da literatura.

A. BACTÉRIAS AERÓBIAS — Os estreptococos do grupo A não são mais a causa principal de infecção pós-parto, mas a infecção por esses organismos ainda ocorre ocasionalmente, muitas vezes associada à progressão rápida para síndrome do choque tóxico. Se ocorrer mais de um caso de infecção isolada devido a esses estreptococos, medidas imediatas devem ser tomadas para parar uma potencial epidemia. A penicilina é altamente eficaz.

Em até 30% das mulheres com endometrite clinicamente reconhecida, os estreptococos do grupo B são parcialmente ou totalmente responsáveis pela infecção. Os sinais clássicos presentes

são febre alta e hipotensão logo após o parto. Contudo, os estreptococos do grupo B são comumente identificados em vaginas de mulheres grávidas que tenham ou não endometrite. Por que algumas mulheres com culturas positivas desenvolvem doença grave ao passo que outras não desenvolvem, depende indubitavelmente da presença de fatores predisponentes, bem como de outros elementos, ainda desconhecidos. É interessante que as culturas positivas em mulheres não se correlacionam bem com a incidência de infecção estreptocócica nos seus recém-nascidos. A penicilina é o tratamento de escolha para pacientes com endometrite.

Os estreptococos do grupo D, que incluem *Streptococcus faecalis*, são isolados comuns na endometrite. A ampicilina em altas doses é o tratamento de escolha. Os aminoglicosídeos também são eficazes contra esse grupo.

O *Staphylococcus aureus* não é comumente visto em culturas de mulheres com infecções pós-parto do útero. O *Staphylococcus epidermidis* é identificado com mais frequência em mulheres com infecções pós-parto. Esses organismos geralmente não são vistos em cultura pura. Quando infecções estafilocócicas estabelecidas requerem tratamento, nafcilina, cloxacilina ou cefalosporinas devem ser usadas.

Entre os organismos aeróbios Gram-negativos com probabilidade de serem identificados nas infecções uterinas pós-parto, *Escherichia coli* é o mais comum. Nas infecções uterinas pós-parto, *E coli* tem mais probabilidade de ser isolado de pacientes gravemente doentes, ao passo que, em infecções do trato urinário, ele é o organismo mais comumente isolado, mas não é necessariamente encontrado nas pacientes mais doentes. *E coli* adquirido no hospital é mais suscetível a aminoglicosídeos e a cefalosporinas.

A incidência de *Neisseria gonorrhoeae* é de 2 a 8% em gestantes antes do parto. A menos que sejam realizados exames repetidos de rastreamento e tratamento de pacientes com culturas positivas em mulheres perto do termo, a incidência de gonorreia endocervical assintomática no parto provavelmente é apenas levemente menor e é sensato acreditar que alguns casos de endometrite puerperal são de origem gonocócica.

Gardnerella vaginalis, uma causa de vaginite, é vista em isolados de mulheres com infecções pós-parto, geralmente naquelas com uma causa polimicrobiana, embora isolados puros tenham sido relatados.

Outros bacilos Gram-negativos que são comumente encontrados nas unidades clínicas e cirúrgicas (p.ex., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus* e *Pseudomonas* spp.) são causas raras de endometrite.

B. BACTÉRIAS ANAERÓBIAS — As bactérias anaeróbias estão envolvidas em infecções puerperais do útero em pelo menos 50% e talvez até 95% dos casos. Elas são vistas menos comumente em infecções do trato urinário. Peptostreptococos e peptococos anaeróbios são comumente identificados em amostras de mulheres com infecção pós-parto, particularmente com outras espécies anaeróbias. Clindamicina, cloranfenicol e as cefalosporinas mais recentes são ativos contra esses organismos.

Bacteroides spp., particularmente *Bacteroides fragilis*, são comumente encontrados em infecções puerperais mistas. Elas

Quadro 21-2 Porcentagem de organismos identificados nas mulheres com endometrite pós-parto

Organismo	Porcentagem isolada
Bactérias aeróbias	
Estreptococos do grupo A	2-6
Estreptococos do grupo B	6-21
Estreptococos do grupo D	3-14
<i>Enterococcus</i>	12-21
Outros estreptococos	32
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	28
<i>Staphylococcus aureus</i>	10
<i>Escherichia coli</i>	13-36
Gonococos	1-40
<i>Gardnerella vaginalis</i>	16
Bactérias anaeróbias	
<i>Bacteroides fragilis</i>	19-75
Espécies de <i>Bacteroides</i>	17-100
<i>Peptococcus</i>	4-40
<i>Peptostreptococcus</i>	15-54
Espécies de <i>Veillonella</i>	10
Espécies de <i>Clostridium</i>	4-32

são infecções mais graves (p.ex., abscesso pélvico puerperal, infecções na ferida da cesariana e tromboflebite pélvica séptica). Quando há suspeita ou confirmação de infecção com esse organismo, deve-se usar clindamicina, cloranfenicol ou cefalosporinas de terceira geração.

Organismos anaeróbios Gram-positivos são representados apenas por *Clostridium perfringens*, que é muitas vezes isolado de um útero infectado, mas que é uma causa rara de infecção puerperal.

C. OUTROS ORGANISMOS — *Mycoplasma* e *Ureaplasma* spp. São patógenos genitais comuns que foram isolados do trato genital e do sangue de mulheres após o parto com e sem infecção evidente. Esses patógenos são muitas vezes encontrados na presença de outras bactérias. O papel desses organismos nas infecções puerperais é desconhecido.

Chlamydia trachomatis é hoje considerado a causa principal de doença inflamatória pélvica em algumas populações. Como a maior parte da população em risco de doença inflamatória pélvica é a mesma que a mais provavelmente se tornará grávida, não é surpreendente que a *Chlamydia* esteja de alguma forma envolvida em infecções puerperais, no entanto ela é raramente isolada como uma causa de endometrite pós-parto precoce. A *Chlamydia* é associada com mais frequência com endometrite leve de início tardio, portanto culturas desse organismo devem ser obtidas de pacientes com endometrite diagnosticada vários dias após o parto. É difícil fazer cultura de *Chlamydia* e é possível que, à medida que técnicas de cultura mais eficazes tornarem-se disponíveis, o lugar desse organismo na morbidade associada com infecções pós-parto seja esclarecido.

► Diagnóstico diferencial

No período pós-parto imediato, calafrios involuntários são comuns e não são necessariamente uma indicação de infecção evidente. Dor na região inferior do abdome é comum, visto que o útero sofre involução com contrações contínuas.

Infecções extragenitais são muito menos comuns do que endometrite e infecções do trato urinário. Muitas dessas infecções podem ser descartadas de forma eficaz por histórico e exame isolados. As pacientes devem ser questionadas, no mínimo, sobre tosse, dor no peito, dor no local de inserção de cateteres IV, sensibilidade mamária e dor nas pernas. O exame das mamas, do tórax, do local de inserção do cateter IV e das veias das pernas deve determinar se essas áreas podem ser a fonte da febre pós-parto. Raios X de tórax raramente são benéficos, a menos que sinais e sintomas apontem para uma possível causa pulmonar da febre.

► Tratamento

A escolha de antibióticos para tratamento da endometrite depende dos organismos causadores suspeitados e da gravidade da doença. Se a doença for grave o suficiente para requerer antibióticos, a terapia inicial deve ser constituída de antibióticos IV em doses altas. Os fatores que reforçam a necessidade dessa abordagem incluem o grande volume do útero, o volume sanguíneo

materno expandido, diurese vigorosa associada com o puerpério e a dificuldade de atingir concentrações teciduais adequadas do antibiótico distal aos vasos sanguíneos miométriais com trombose. Clindamicina mais um aminoglicosídeo é um regime de primeira linha padrão. A evidência hoje indica que a dose de gentamicina uma vez ao dia é tão eficaz quanto o regime tradicional de três vezes ao dia. A terapia com agente único com cefalosporinas de segunda ou terceira gerações é uma alternativa aceitável.

A resposta à terapia deve ser cuidadosamente monitorada por 24 a 48 horas. Deterioração ou falha de resposta identificada clinicamente e por resultados de testes laboratoriais requer uma reavaliação completa. A ampicilina é adicionada quando a paciente tem uma resposta menor que a adequada ao regime comum, particularmente se houver suspeita de *Enterococcus* spp.

Antibióticos IV são continuados até que a paciente esteja sem febre por 24 a 48 horas. Estudos randomizados e prospectivos têm mostrado que tratamento adicional com antibióticos orais após terapia IV é desnecessário. As pacientes com bacteremia concomitante documentada podem ser tratadas de forma similar, a menos que tenham culturas sanguíneas persistentemente positivas ou uma cultura de espécies de estafilococos. Se a paciente permanecer febril apesar do regime de antibiótico padrão, avaliação adicional deve ser iniciada para procurar formação de abscesso, hematomas, infecção de ferida e tromboflebite pélvica séptica.

Para pacientes infectadas ou em risco extremamente alto de infecção no momento do parto, é prudente realizar a terapia inicial com regimes de dois ou três fármacos nos quais um dos agentes é a clindamicina. A infusão IV de agente único de amplo espectro tais como piperacilina ou cefoxitina parece ser igualmente eficaz.

Costantine MM, Rahman M, Ghulmiyah L, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;301.e6. PMID: 18771991.

Thurman AR. Post-cesarean delivery infectious morbidity: Focus on preoperative antibiotics and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 2010;38:612-616. PMID: 20627452.

2. Infecção do trato urinário



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Urocultura demonstrando a presença de bactérias na urina em uma paciente sintomática para infecção do trato urinário.
- Pielonefrite geralmente se apresenta com sintomas de dor no flanco e/ou sinais sistêmicos de febre, calafrios e náusea/vômito.

► Patogênese

Aproximadamente 2 a 4% das mulheres desenvolvem uma infecção do trato urinário após o parto. Nesse período, a bexiga e o trato urinário inferior permanecem um pouco hipotônicos, o que resulta em urina residual e refluxo. Esse estado fisiológico alterado, junto com cateterização, trauma no nascimento, anestesia de condução, exames pélvicos frequentes e contaminação quase contínua do períneo, é suficiente para explicar a alta incidência de infecções do trato urinário inferior pós-parto. Em muitas mulheres, bactérias assintomáticas preexistentes, infecções crônicas do trato urinário e distúrbios anatômicos da bexiga, da uretra e dos rins contribuem para infecção do trato urinário pós-parto.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A infecção do trato urinário normalmente se apresenta com disúria, frequência, urgência e febre de grau baixo; contudo, uma temperatura elevada é ocasionalmente o único sintoma. Leucócitos e bactérias são vistos em uma amostra centrifugada de urina cateterizada. Deve-se obter uma urocultura. A história deve ser revisada para evidência de infecções crônicas anteparto. Se uma mulher teve uma infecção do trato urinário antes do parto, então sua infecção pós-parto provavelmente é causada pelo mesmo organismo. Infecções repetidas do trato urinário requerem avaliação pós-parto cuidadosa. Divertículo uretral, cálculos renais e anomalias do trato urinário superior devem ser descartados.

Retenção urinária pós-parto na ausência de anestesia regional ou bem depois de seus efeitos terem diminuído quase sempre indica infecção do trato urinário.

A pielonefrite pode ser acompanhada por febre, calafrios, mal-estar e náusea, e vômitos. Sinais característicos de envolvimento renal associado com pielonefrite incluem sensibilidade do ângulo costovertebral, disúria, piúria e, no caso de cistite hemorrágica, hematúria.

B. Achados laboratoriais

E coli é facilmente o organismo mais comum isolado da urina infectada em mulheres pós-parto (aproximadamente 75% dos casos). Outros bacilos Gram-negativos têm menos probabilidade de serem recuperados. *E coli* tem menos probabilidade de ser o organismo causador em mulheres que tinham infecções repetidas do trato urinário no passado recente.

► Tratamento

Os antibióticos com atividade específica contra o organismo causador são a base da terapia na cistite não complicada. Esses fármacos incluem sulfonamidas, nitrofurantoína, trimetoprima-sulfametoxazol, cefalosporinas orais (cefalexina, cefradina) e ampicilina. Alguns hospitais relatam uma alta incidência de resistência microbiana à ampicilina. A combinação oral de

amoxicilina-ácido clavulânico fornece um melhor espectro de sensibilidade bacteriana. Antibióticos à base de sulfa podem ser utilizados com segurança em mulheres que estão amamentando se os bebês nasceram a termo sem hiperbilirrubinemia ou suspeita de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. A alta ingestão de líquidos deve ser estimulada.

A pielonefrite requer terapia inicial com altas doses de antibióticos IV, tais como ampicilina 8 a 12 g/d ou cefalosporinas de primeira geração (cefazolina 3 a 6 g/d, cefalotina 4 a 8 g/d). Um aminoglicosídeo pode ser adicionado quando houver suspeita de organismos resistentes ou quando a paciente tiver sinais clínicos de sepse. Uma cefalosporina de terceira geração de ação longa, como a ceftriaxona 1 a 2 g, a cada 12 horas, também pode ser usada. A resposta à terapia pode ser rápida, mas algumas mulheres respondem com diminuição gradual durante 48 horas ou mais. Culturas de urina devem ser obtidas para orientar quaisquer modificações necessárias na terapia com fármacos se a resposta da paciente não for imediata. Mesmo com resolução imediata da febre, a terapia com antibióticos deve ser continuada IV ou oralmente por um período de 10 dias. A urina para cultura deve ser obtida em uma consulta pós-parto após o tratamento ser concluído.

3. Pneumonia



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A pneumonia geralmente apresenta-se com febre, calafrios e tosse produtiva.
- As mulheres com doença pulmonar obstrutiva, fumantes e aquelas que passaram por anestesia geral possuem um risco aumentado de desenvolver pneumonia pós-parto.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas são os mesmos da pneumonia em pacientes não grávidas: tosse produtiva, dor no tórax, febre, calafrios, estertores e infiltrados no raio X de tórax. Em alguns casos, a diferenciação cuidadosa de êmbolus pulmonar é necessária.

B. Raio X e achados laboratoriais

O raio X do tórax confirma o diagnóstico de pneumonia. Esfregaços de escarro corados pelo método Gram e material para cultura devem ser obtidos.

Streptococcus pneumoniae e *Mycoplasma pneumoniae* são os dois organismos causadores mais prováveis. *S pneumoniae* pode ser facilmente identificado em esfregaços corados pelo método Gram. A infecção com *M pneumoniae* pode ser suspeitada nos dados clínicos.

► Tratamento

Antibióticos apropriados, oxigênio (se a paciente for hipóxica), hidratação IV e higiene pulmonar são as bases da terapia.

4. Infecção na ferida da cesariana



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Eritema e sensibilidade na ferida +/- drenagem da ferida
- A paciente também pode demonstrar sinais sistêmicos de infecção como febre ou mal-estar.

► Patogênese

A infecção na ferida ocorre em 4 a 12% das pacientes após cesariana. Os seguintes fatores de risco predispoem a infecção na ferida subsequente em mulheres que realizam cesariana: obesidade, diabetes, hospitalização prolongada antes da cesariana, ruptura prolongada das membranas, corioamnionite, endometrite, trabalho de parto prolongado, emergência em vez de indicações eletivas para cesariana, e anemia.

► Prevenção

A alta taxa de infecção (35 a 40% em média) após cesariana é razão suficiente para considerar administração perioperatória profilática de antibiótico. Uma diferença importante na prática quanto à administração profilática de antibióticos antes da cesariana foi defendida recentemente. Enquanto historicamente a profilaxia antimicrobiana tem sido administrada após clampamento do cordão umbilical, devido às preocupações quanto ao mascaramento de uma infecção neonatal, reduções de até 50% na infecção da ferida pós-cesariana podem ser atribuídas a uma dose única de cefazolina (1 g) dada de forma IV antes da incisão da pele.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Febre sem causa aparente que persiste até o quarto ou quinto dia pós-operatório sugere fortemente uma infecção na ferida. Eritema e sensibilidade na ferida podem não ser evidentes até vários dias após a cirurgia. Ocasionalmente, as infecções na ferida são manifestadas por drenagem espontânea, muitas vezes acompanhada por resolução da febre e alívio da sensibilidade local. Raramente, uma infecção na ferida situada profundamente torna-se aparente quando a pele se separa abertamente, em geral após alguma atividade vigorosa feita pela paciente.

B. Achados laboratoriais

Esfregaços corados pelo método Gram e cultura de material da ferida podem ser úteis para orientar a seleção do antibiótico inicial. Culturas de sangue podem ser positivas na paciente com sepse sistêmica devido à infecção da ferida. Os organismos responsáveis pela maioria das infecções na ferida originam-se na pele da paciente. *S aureus* é o organismo mais comumente isolado. Espécies de *Streptococcus*, *E coli* e outros organismos gram-negativos que podem originalmente ter colonizado a cavidade amniótica também são vistos. Ocasionalmente, *Bacteroides*, que surge apenas do trato genital, é isolado do material obtido de infecções de feridas graves. Além disso, o *S aureus* não resistente à meticilina (MRSA) é um isolado emergente das infecções da ferida de cesariana. Nesse ponto, os regimes com antibióticos profiláticos não tratam esse organismo particular.

Raramente, a fascíte necrosante e a gangrena bacteriana sinérgica intimamente relacionada podem envolver incisões de cesariana. Elas são reconhecidas por sua intensa destruição de tecido, falta de sensação nos tecidos envolvidos e extensão rápida. O debridamento radical de tecido necrótico e infectado é a base do tratamento.

► Tratamento

A. Avaliação inicial

A incisão deve ser aberta ao longo de sua extensão total e a porção mais profunda da ferida gentilmente explorada para determinar se a separação fascial ocorreu. Se a fáscia não estiver intacta, a ferida é dissecada até o nível fascial, debridada e reparada. A deiscência da ferida tem uma alta taxa de mortalidade e deve ser tratada agressivamente. A deiscência é incomum em pacientes saudáveis e com incisões de Pfannenstiel. A pele pode ser deixada aberta para sofrer fechamento retardado ou para cicatrizar por intenção primária.

Se a fáscia estiver intacta, a infecção da ferida pode ser tratada por medidas locais.

B. Medidas definitivas

A limpeza mecânica da ferida é a base da terapia para infecção da ferida de cesariana. A abertura da ferida estimula a drenagem de material infectado. A ferida pode ser tamponada com gaze embebida em solução salina 2 a 3 vezes por dia, o que removerá fragmentos necróticos cada vez que a ferida for aberta. Pode-se deixar a ferida aberta para cicatrizar, ou ela pode ser fechada secundariamente quando tecido de granulação começar a se formar.

Costantine MM, Rahman M, Ghulmiyah L, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 3008;301.e1-301.e6. PMID: 18771991.

Thurman AR. Post-cesarean delivery infectious morbidity: Focus on preoperative antibiotics and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 2010;38:612-616. PMID: 20627452.

5. Infecção na episiotomia



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Dor no local da episiotomia.
- O exame físico demonstra ruptura da ferida de episiotomia.

► Patogênese

É surpreendente que episiotomias infectadas não ocorram com mais frequência, porque a contaminação no momento do parto é universal. A contaminação subsequente durante a fase de cicatrização também deve ser comum, ainda que a infecção e a ruptura da ferida sejam infrequentes (0,5 a 3%). O excelente suporte sanguíneo local é sugerido como uma explicação para esse fenômeno.

Em geral, quanto mais extensa a laceração ou a episiotomia, maiores são as chances para infecção e ruptura da ferida. Mais tecido é desvitalizado em uma episiotomia grande, fornecendo assim maior oportunidade de contaminação. As mulheres com infecções em qualquer lugar na área genital provavelmente têm maior risco para infecção da episiotomia.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A dor no local de episiotomia é o sintoma mais comum. A drenagem espontânea é frequente, portanto, uma massa raramente se forma. Incontinência de flatulência e fecal pode ser o sintoma presente de uma episiotomia que se rompe e cicatriza de forma espontânea.

A inspeção do local de episiotomia mostra uma ruptura da ferida e abertura da incisão. Uma membrana necrótica pode cobrir a ferida e deve ser debridada se possível. Um exame retovaginal cuidadoso deve ser realizado para determinar se uma fístula retovaginal se formou. A integridade do esfíncter anal deve ser avaliada.

B. Achados laboratoriais

Infecção com organismos aeróbios e anaeróbios mistos é comum. *Staphylococcus* pode ser identificado de culturas de material a partir dessas infecções. Os resultados da cultura muitas vezes são enganosos porque a área da episiotomia geralmente é contaminada com uma ampla variedade de bactérias patogênicas.

► Tratamento

O tratamento inicial deve ser direcionado para a abertura e limpeza da ferida e para promover a formação de tecido de granulação. Banhos quentes de assento ou tratamentos no tanque

de Hubbard ajudam o processo de debridamento. Tentativas de fechar uma episiotomia infectada, rompida, provavelmente falharão e podem tornar mais difícil o fechamento definitivo. O fechamento cirúrgico por perineorrafia deve ser realizado apenas após o tecido de granulação ter coberto completamente o local da ferida. Há uma tendência crescente para reparo precoce da deiscência da ferida de episiotomia, em contraste à sabedoria convencional, que sugere uma demora de 3 a 4 meses. Várias séries de casos grandes mostram resultados excelentes uma vez que a infecção inicial é tratada.

6. Mastite



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Uma ou ambas as mamas estão sensíveis, eritematosas e aumentadas no exame físico.
- Com mastite infecciosa ou abscesso mamário, a paciente comumente demonstra febre e mal-estar.

► Patogênese

Mastite congestiva, ou aumento da mama, é mais comum em primigestas do que em múltiparas. A mastite infecciosa e os abscessos mamários também são mais comuns em mulheres grávidas pela primeira vez e são vistos quase exclusivamente em mulheres que estão amamentando.

A mastite infecciosa e os abscessos mamários são complicações incomuns da amamentação. Eles ocorrem como resultado de trauma no mamilo e da introdução subsequente de organismos a partir das narinas do bebê para o seio da mãe. *S aureus* contraído pelo bebê enquanto está no berçário do hospital é o agente causador comum.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O engorgitamento da mama geralmente ocorre no segundo ou terceiro dia pós-parto. As mamas ficam inchadas, sensíveis, tensas e quentes. A temperatura da paciente pode estar levemente elevada. Pode ser vista adenopatia axilar.

A mastite apresenta-se uma semana ou mais após o parto. Em geral, apenas uma mama é afetada e muitas vezes apenas um quadrante ou lóbulo. Ela é dolorosa, avermelhada, inchada e quente. Pode haver drenagem purulenta e a aspiração pode produzir pus. A paciente fica febril e parece doente.

B. Achados laboratoriais

O organismo responsável por mastite infecciosa e abscesso mamário quase sempre é o *S aureus*. *Streptococcus* spp. e *E coli* são ocasionalmente isolados. A leucocitose é evidente.

► Tratamento

A. Mastite congestiva

A forma de tratamento depende se a paciente planeja amamentar ou não. Se ela não quiser, envolver as mamas com faixa apertada, compressas de gelo, restrição da estimulação mamária e analgésicos ajudam a aliviar a dor e a suprimir a lactação. A supressão medicamentosa da lactação provavelmente não acelera a involução das mamas congestionadas a menos que o fármaco seja tomado muito precocemente após o parto. Bromocriptina, 2,5 mg duas vezes ao dia, via oral por 10 dias, é um regime eficaz, embora preocupações sobre seu perfil de efeito colateral tenham diminuído seu uso. Para a mulher que está amamentando, o esvaziamento manual das mamas após a alimentação do bebê é necessária para aliviar o desconforto.

B. Mastite infecciosa

A mastite infecciosa é tratada da mesma forma que a mastite congestiva. Calor local e suporte das mamas ajudam a reduzir a dor. Cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina ou uma cefalosporina — antibiótico com atividade contra os organismos causadores comumente encontrados — deve ser administrada. Os bebês toleram a pequena quantidade de antibióticos no leite materno sem dificuldade. Pode ser prudente verificar o bebê para possível colonização com as mesmas bactérias presentes na mama da mãe.

Se um abscesso estiver presente, incisão e drenagem são necessárias. A cavidade deve ser tamponada aberta com gaze, que então avança para a superfície em estágios diariamente. Muitas autoridades recomendam parar de amamentar quando se desenvolve um abscesso. Antibióticos antiestafilocócicos devem ser prescritos. A inibição da lactação também é recomendada.

DEPRESSÃO PÓS-PARTO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Depressão que começa nos 12 meses após o parto.
- Os critérios para diagnóstico são os mesmos da depressão relacionada à ausência de gravidez.
- Os sintomas devem estar presentes quase todos os dias por pelo menos duas semanas.

► Patogênese

Considerando-se a excitação, a antecipação e a tensão associadas com o parto iminente, as alterações hormonais acentuadas após o parto e as novas cargas substanciais e responsabilidades que resultam do nascimento do bebê, não é surpreendente que algumas mulheres tenham depressão pós-parto. A incidência de depressão pós-parto é difícil de estimar, mas o transtorno é

comum. A patogênese não é bem compreendida; a suscetibilidade genética combinada com um evento principal na vida e alterações hormonais no puerpério parece realçar muitos casos de depressão pós-parto. O maior fator de risco para depressão é uma história de depressão antes da gravidez. Em mulheres que sofreram de depressão antes de engravidar e naquelas sem mecanismos de suporte efetivos, a gravidade da depressão pode ser mais profunda, e as consequências, muito mais graves. Um estado abertamente psicótico pode se desenvolver dentro de alguns dias após o parto e tornar a mulher incapaz de cuidar de si mesma ou do recém-nascido. Em alguns casos, ela pode prejudicar seu bebê e a si mesma.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas de depressão pós-parto incluem desarranjos no padrão de sono, no nível de energia, no apetite, no peso e na libido. As mulheres muitas vezes se queixam de humor deprimido e/ou ansiedade. Outros sintomas incluem irritabilidade, raiva, sentimentos de culpa, uma sensação de estar arrasada, sentimentos de impropriedade e incapacidade de ligar-se emocionalmente ao bebê. Para satisfazer um diagnóstico de depressão pós-parto, os sintomas devem estar presentes quase todos os dias por pelo menos duas semanas.

B. Testes laboratoriais

Várias ferramentas de rastreamento estão disponíveis para avaliar as mulheres pós-parto para depressão. A Escala de Depressão Pós-natal de Edinburgh é um questionário desse tipo que é capaz de identificar a maioria das mulheres com depressão pós-parto. O hipotireoidismo está surgindo como uma causa de alguns casos de depressão pós-parto e o rastreamento para esse transtorno deve ser considerado se sugerido por apresentação clínica.

► Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial de depressão pós-parto é o *blues* pós-parto. O *blues* pós-parto, contudo, é caracterizado por sintomas transitórios de depressão, ao passo que a depressão pós-parto requer que os sintomas característicos estejam presentes quase todos os dias por pelo menos duas semanas.

► Complicações

As complicações da depressão pós-parto incluem ligação insatisfatória com o bebê, o que pode influenciar no desenvolvimento da criança. Além disso, as mulheres com depressão pós-parto possuem risco aumentado de suicídio e infanticídio.

► Tratamento

O primeiro passo no tratamento das mulheres com depressão pós-parto é uma avaliação para determinar a gravidade de sua

depressão e se ela é uma ameaça para si mesma ou para outros. A consulta psiquiátrica deve ser obtida para a mulher pós-parto que mostra sintomas de depressão grave ou de psicose evidente. As opções de tratamento iniciais incluem terapia psicossocial e farmacoterapia. Algumas medicações antidepressivas são compatíveis com amamentação, embora todos os antidepressivos sejam transferidos pelo leite materno em alguma quantidade. Para mulheres que não respondem à farmacoterapia, a terapia eletroconvulsiva tem sido usada com sucesso.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Use of Psychiatric Medications during Pregnancy and Lactation*. ACOG Practice Bulletin No. 91. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2008.

Brockington I. Postpartum psychiatric disorders. *Lancet* 2004;363:303-310. PMID: 14751705.

Hoffbrand S, Howard L, Crawley H. Antidepressant drug treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD002018. PMID: 11406023.

Ressuscitação neonatal

Elisabeth L. Raab, MD, MPH
Lisa K. Kelly

22

O parto de um feto de alto risco requer uma tomada de decisão pré-natal multidisciplinar para garantir o melhor desfecho para o recém-nascido e para a mãe. Obstetras, neonatologistas e, nos casos apropriados, médicos pediatras e/ou subespecialistas cirúrgicos devem realizar um trabalho em equipe para determinar um plano de cuidado adequado para o feto e o parto do recém-nascido e fornecer aconselhamento para a família. A descoberta de uma complicação significativa durante a gravidez muitas vezes autoriza o encaminhamento da mãe a um perinatologista para melhor avaliação e possível tratamento. Quando as circunstâncias permitem, a mãe de um feto em alto risco deve ser encaminhada, antes do parto, a um centro de cuidado terciário com experiência em cuidado neonatal e obstétrico de alto risco. Numerosos estudos têm desfechos melhores para bebês com peso baixo ao nascer (BPN) (menos de 2.500 g) que nascem em um centro com nível mais elevado de cuidado neonatal.

A transição bem-sucedida da vida fetal para a fora do útero envolve uma série complexa de mudanças hormonais e fisiológicas, muitas das quais ocorrem ou começam depois do nascimento. Eventos como compressão do cordão, descolamento da placenta, aspiração de mecônio e parto prematuro ou presença de infecção ou malformações congênitas maiores podem alterar ou impedir a transição pós-natal necessário. Qualquer processo que impeça ou dificulte o recém-nascido de inflar os pulmões com ar e estabelecer a ventilação, oxigenação e/ou circulação efetiva resultará em um recém-nascido enfraquecido e necessidade de ressuscitação para a sobrevivência.

RESSUSCITAÇÃO DO BEBÊ DE ALTO RISCO

As orientações da American Academy of Pediatrics (AAP) demandam que pelo menos uma pessoa habilitada capaz de executar a ressuscitação de um recém-nascido esteja presente em cada parto. Quando um parto é identificado como de alto risco, duas ou mais pessoas habilitadas podem ser necessárias para fornecer o cuidado adequado. Com frequência, é útil designar papéis para a equipe de ressuscitação de modo a garantir que o procedimento ocorra da maneira mais normal possível. O equipamento necessário para a ressuscitação, como o balão e a máscara usados

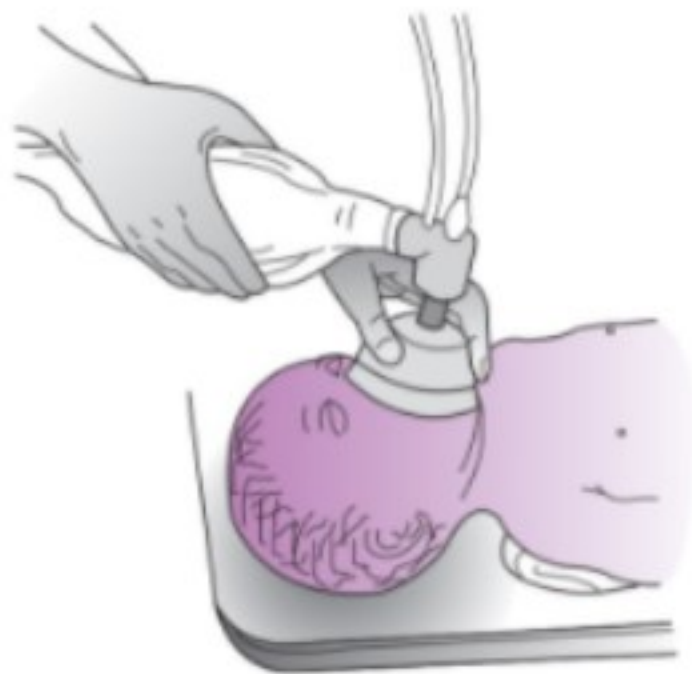
para ventilação, o umidificador de oxigênio e ar, o equipamento de sucção, a incubadora aquecida e os monitores, devem ser verificados anteriormente ao parto. A comunicação entre o obstetra e a equipe neonatal sobre a história obstétrica e médica materna, bem como sobre a história pré-natal do feto é crucial para garantir que a equipe neonatal possa antecipar e interpretar os problemas que o recém-nascido pode ter na sala de parto.

► Manejo na sala de parto

Embora as expectativas possam ser diferentes e a necessidade de ressuscitação, mais comum, os mesmos princípios se aplicam a um parto de alto risco e ao parto de rotina: o recém-nascido deve ser mantido aquecido e rapidamente avaliado para determinar a necessidade de intervenção.

A avaliação inicial e a ressuscitação podem ocorrer na sala cirúrgica ou, em centros com serviço de parto de alto risco, preferencialmente em uma sala adjacente projetada de modo específico para ressuscitações de alto risco. Geralmente o recém-nascido é trazido de imediato para uma incubadora aquecida, embora algumas instituições pesem os bebês extremamente prematuros antes de transferi-los para o leito aquecido de modo a determinar o peso no nascimento se a viabilidade estiver em questão. O bebê é seco com toalhas pré-aquecidas para evitar a perda de calor. Em alguns centros, bebês com BPN são colocados em sacolas de poliuretano ou enrolados com emplasto oclusivo de polietileno após o parto; essas medidas demonstraram melhorar significativamente a fixação da temperatura durante a estabilização e transporte para a unidade de cuidado intensivo neonatal (UCIN). Além disso, uma touca tricotada é usada para prevenir a perda de calor a partir da cabeça. Bebês pré-terms correm risco aumentado de instabilidade térmica devido a sua razão do peso com a área da superfície corporal ser maior, à pele mais fina e à escassez de gordura subcutânea comparando-se com os bebês a termo. A hipotermia (temperatura corporal abaixo de 36°) pode ocorrer rapidamente no bebê pré-termo e pode causar complicações como hipoglicemia e acidose.

Após secar rapidamente o bebê e remover as toalhas úmidas, a equipe de ressuscitação deve posicionar e liberar a via aérea. A equipe avalia então o esforço respiratório do recém-nascido,



▲ **Figura 22-1** Técnica de ventilação com balão e máscara do recém-nascido. O pescoço deve estar levemente estendido. Um balão de anestesia deve ter um manômetro inserido; um balão autoinflável deve ter um reservatório de oxigênio inserido.

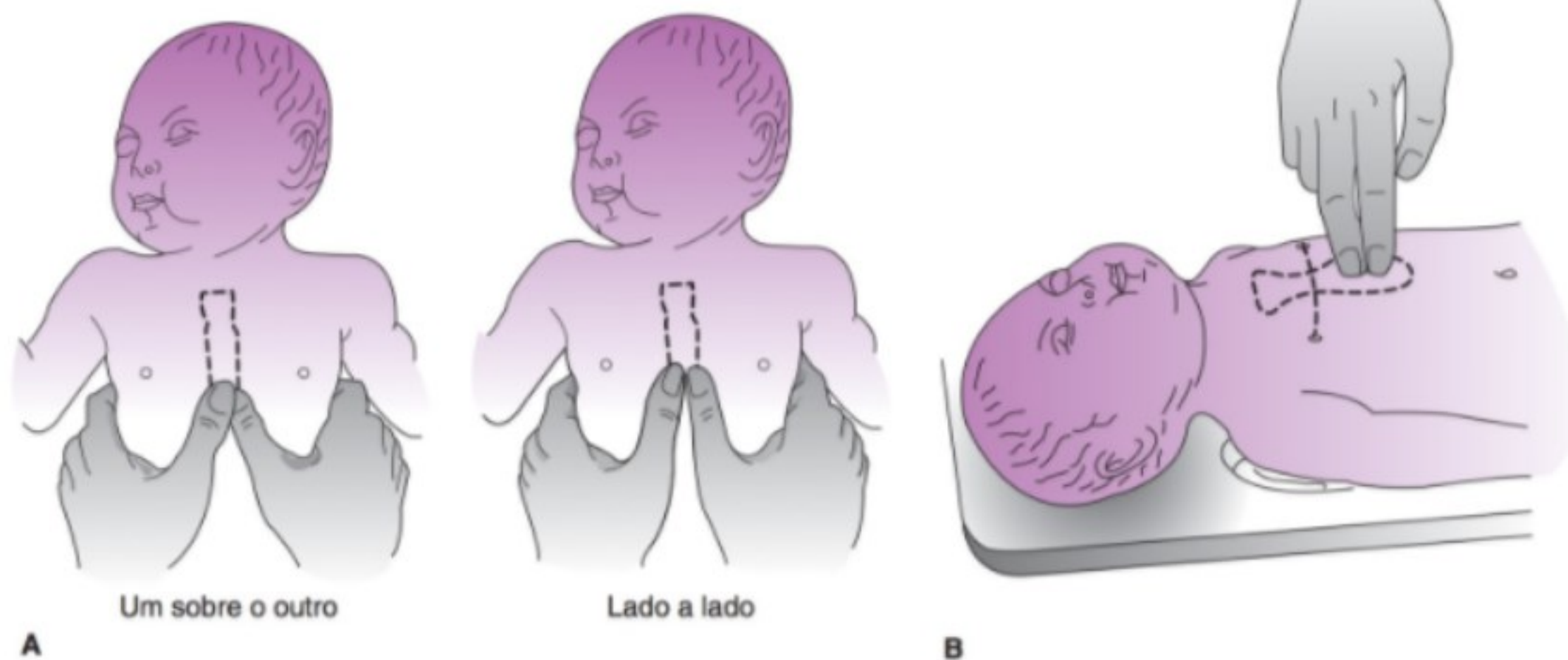
frequência cardíaca, cor e atividade para determinar a necessidade de intervenção. Secar o paciente e a sucção da via aérea geralmente fornece a estimulação adequada para o recém-nascido respirar. Esfregar as costas ou dar petelecos nas solas dos pés pode ser feito para fornecer estímulo adicional se as respirações iniciais forem irregulares.

A ventilação com pressão positiva (VPP) deve ser iniciada se o recém-nascido estiver apneico ou tiver uma frequência cardíaca

de menos de 100 batidas por minuto. A Figura 22-1 mostra o posicionamento correto do pescoço e a colocação da máscara. A VPP não será efetiva se a via aérea não estiver levemente estendida e a máscara não for aplicada ao rosto da maneira correta, com vedação firme ao redor do nariz e da boca. Além disso, deve ser aplicada pressão suficiente para produzir um movimento adequado da parede torácica. Um manômetro de pressão deve ser inserido ao balão para monitorar a quantidade de ar que está sendo liberada. A distensão excessiva do pulmão causa trauma significativo ao parênquima pulmonar e pode causar complicações como pneumotórax ou levar ao desenvolvimento de enfisema intersticial pulmonar (EIP), especialmente nos neonatos com extremo peso baixo ao nascer (EPBN) (peso no nascimento inferior a 1.500 g). A incapacidade de mover a parede torácica com pressões altas pode indicar a falta de uma boa vedação entre a máscara e o rosto, uma obstrução da via aérea ou uma significativa patologia pulmonar ou extrapulmonar comprometendo a ventilação, como efusões pleurais, uma massa abdominal ou torácica congênita ou uma hérnia diafragmática congênita (HDC). Se a respiração do bebê está acentuadamente enfraquecida, a intubação endotraqueal deve ser considerada.

As compressões torácicas devem ser iniciadas se a frequência cardíaca estiver abaixo de 60 batidas por minuto após 30 segundos de VPP efetiva. A Figura 22-2 mostra os métodos aceitáveis para administração de compressões a um neonato. A pressão deve ser aplicada ao esterno para pressioná-lo um terço do diâmetro anteroposterior do tórax. As compressões devem ser coordenadas com a ventilação: um ciclo simples deve consistir em três compressões seguidas por uma respiração simples, e

Colocação do polegar



▲ **Figura 22-2** **A:** Técnica de polegar para execução das compressões torácicas em um bebê. Os dois polegares, colocados lado a lado ou um sobrepondo o outro, são usados para pressionar o terço inferior do esterno, com as mãos circulando o torso e os polegares apoiando as costas. **B:** Método com dois dedos para execução das compressões torácicas em um bebê. As pontas do dedo médio e o dedo indicador ou o dedo anelar de uma mão são usados para comprimir o terço inferior do esterno.

cada ciclo deve durar pelo menos 2 segundos. As compressões devem continuar até a frequência cardíaca se manter acima de 60 batidas por minuto. A VPP deve prosseguir até a frequência se manter superior a 100 batidas por minuto e o paciente estiver mostrando esforço respiratório adequado. Se a frequência cardíaca permanecer abaixo de 60 batidas por minuto após 30 segundos de compressões, recomenda-se a administração de epinefrina. A falha em responder à VPP e às compressões torácicas é uma clara indicação para intubação endotraqueal; deve-se tentar a intubação neste momento se já não tiver sido feita. A Figura 22-3 mostra os locais usados para orientar a colocação do tubo endotraqueal (TET) entre as cordas vocais.

A adrenalina pode ser administrada via um TET ou com um cateter venoso umbilical. A dose-padrão de adrenalina em neonatos é 0,01 a 0,03 mg/kg. A orientação da AAP de 2010 recomenda dar epinefrina por meio da rota intravenosa (IV) e administrar epinefrina endotraqueal apenas se o acesso IV não puder ser obtido. Ao usar o TET, uma dose de 0,05 a 0,1 mg/kg da solução de concentração de 1:10.000 é recomendada. A dose pode ser repetida a cada 3 a 5 minutos até a frequência cardíaca se manter acima de 60 batidas por minuto.

Quando a resposta do bebê à ressuscitação é insatisfatória, outros fatores que podem estar complicando a ressuscitação bem-sucedida de um recém-nascido devem ser considerados. As recomendações prévias da AAP têm afirmado que o uso de naxolona (Narcan) pode ser considerado em casos de administração recente de narcóticos (menos de 4 horas antes do parto) à mãe não usuária de substâncias. Contudo, as recomendações de 2010 da AAP não aconselham o uso de naxolona sob quaisquer circunstâncias e recomenda apenas o suporte apropriado de depressão respiratória e oxigenação. Deve-se suspeitar de hipovolemia se houver história perinatal consistente com perda sanguínea (p.ex., descolamento da placenta, placenta prévia) ou sepse e extremidades frias. Se houver suspeita de anemia pode-se administrar infusão IV de 10 mL/kg de solução salina normal, de

Ringer com lactato ou sangue do tipo O negativo, se disponível se houver suspeita de hipovolemia. A dose pode ser repetida se houver melhora mínima com o bôlus inicial. A acidose metabólica pode estar presente no nascimento se o bebê estiver em sofrimento significativo intraútero ou pode se desenvolver após o nascimento se a oxigenação e/ou perfusão estiverem comprometidas. Embora o uso de bicarbonato na ressuscitação não esteja incluído nas recomendações da AAP, a acidose significativa causará vasoconstrição pulmonar e contratilidade insuficiente do miocárdio, e deve ser tratada. A artéria umbilical pode ser cateterizada para fornecer acesso constante a amostras sanguíneas para determinação da extensão da acidose e a resposta ao tratamento durante a ressuscitação. Se for usado bicarbonato, a dose é de 2 mEq/kg IV de uma solução de 0,5 mEq/mL (4,2%). O bicarbonato deve ser administrado lentamente via uma linha IV e apenas deve ser usado após a ventilação ser estabelecida de modo que o dióxido de carbono (CO_2) produzido com a administração do bicarbonato possa ser removido. De outro lado, a administração de bicarbonato pode resultar em um aumento significativo na acidose intracelular.

Os escores de Apgar são designados em 1 e 5 minutos de vida e continuam em intervalos de 5 minutos por até 20 minutos enquanto o escore permanecer abaixo de 7. O escore de Apgar é uma maneira de comunicar a condição do recém-nascido durante a ressuscitação; ele não deve ser usado para determinar a necessidade de ressuscitação. A avaliação inicial do recém-nascido e a designação do escore de Apgar são abordadas em detalhes no Capítulo 9.

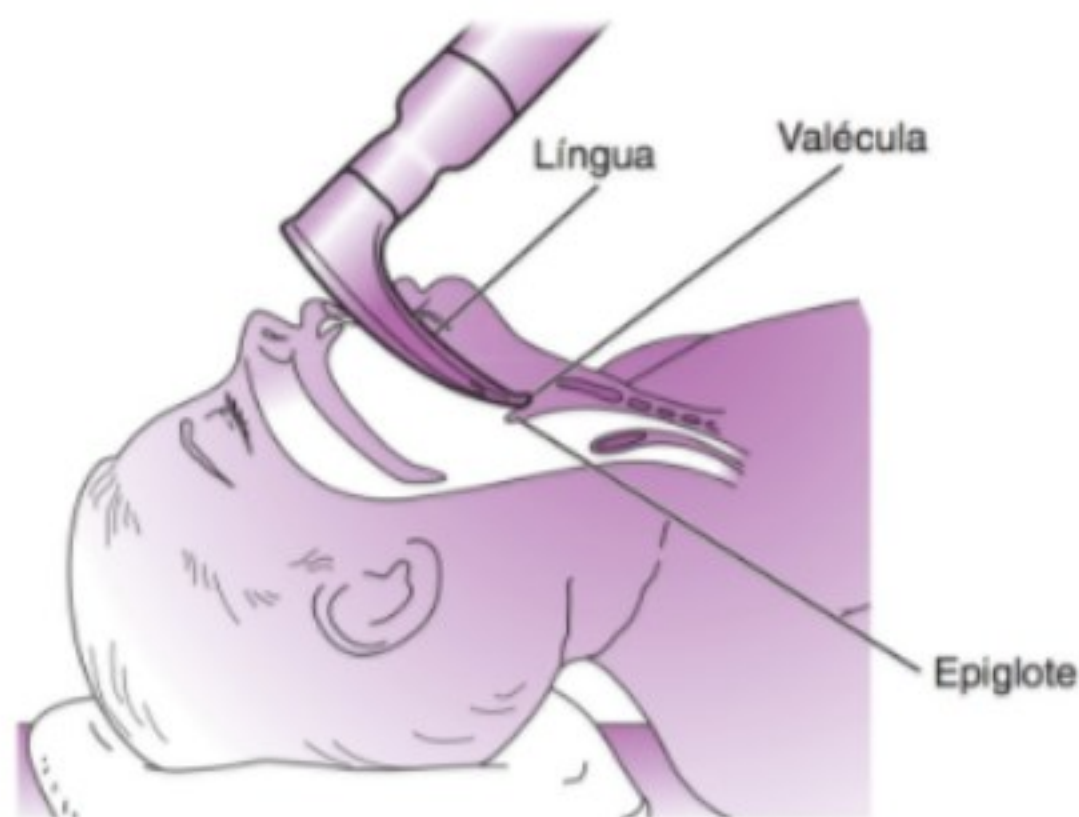
No passado, oxigênio a 100% era o padrão para a ressuscitação neonatal; contudo, duas recentes metanálises têm demonstrado aumento na sobrevivência quando a ressuscitação é iniciada com ar, comparada com oxigênio a 100%. Portanto, as recomendações de 2010 da AAP agora aconselham iniciar a ressuscitação com ar ambiente. Houve alguns poucos estudos sobre o uso de saturações de oxigênio misturado e oxigênio-alvo em bebês pré-termo ou a termo. Contudo, devido às toxicidades conhecidas do oxigênio, as recentes recomendações são de usar oxigênio misturado quando disponível e visar às saturações arteriais na variação interquartil para cada idade gestacional (Fig. 22-4). Se o oxigênio misturado não estiver disponível e o bebê permanecer com bradicardia após 90 segundos de ressuscitação, recomenda-se aumentar o oxigênio para 100% até a recuperação de uma frequência cardíaca normal.

► Considerações específicas na sala de parto

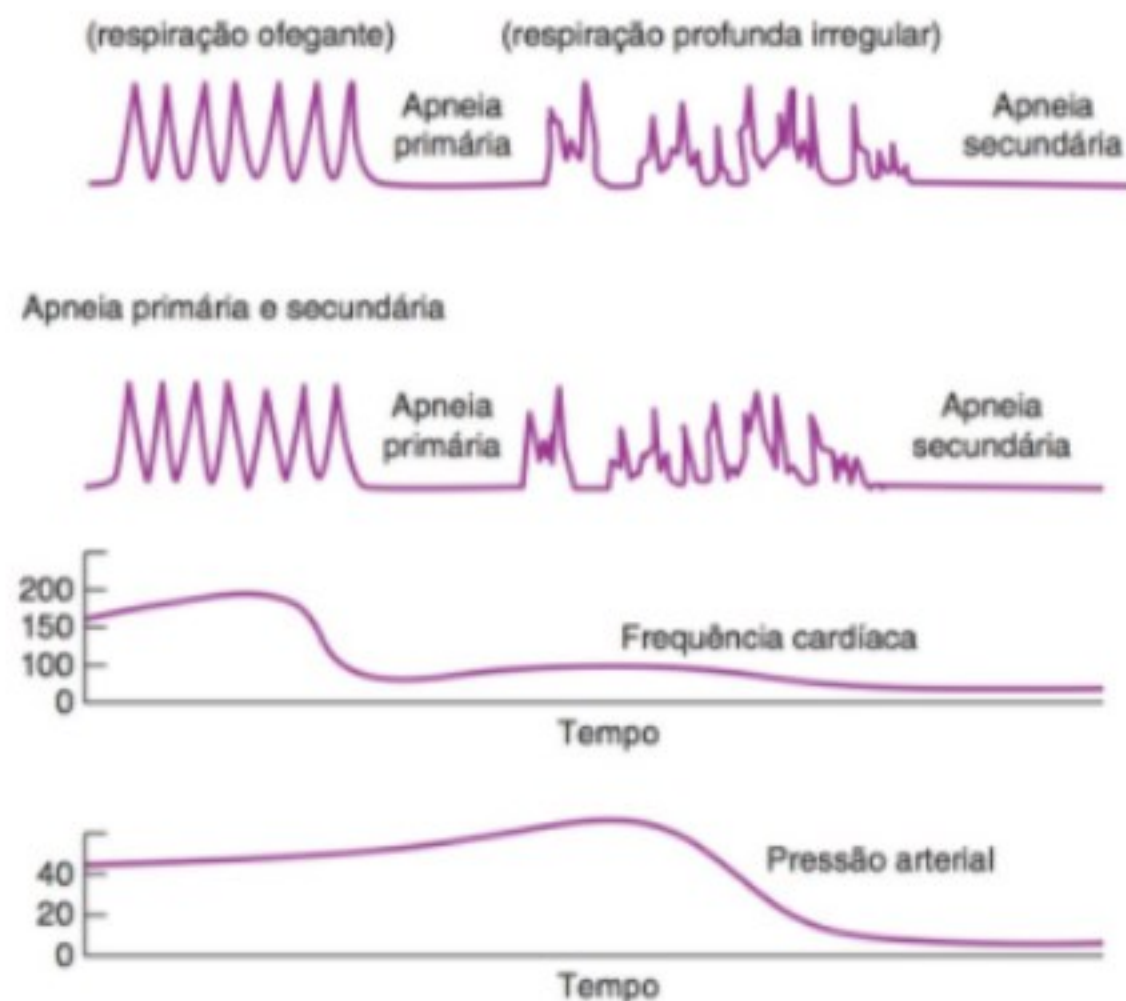
A. Mecônio

O líquido preenchido com mecônio está presente em 10 a 20% dos partos. Ele é extremamente raro se o parto ocorrer antes de 34 semanas de gestação. A passagem de mecônio no útero geralmente indica sofrimento fetal, e os profissionais presentes durante o parto devem ser alertados pela presença de mecônio a respeito da possibilidade de que o recém-nascido possa estar enfraquecido no nascimento.

Não é mais recomendado pela AAP que todos os bebês com mecônio recebam sucção intraparto. Um bebê ativo, chorando em bom estado geral não requer intubação endotraqueal,



▲ **Figura 22-3** Marcadores para a colocação do laringoscópio.



▲ **Figura 22-4** Mudanças na frequência cardíaca e na pressão arterial durante a apneia.

independentemente da presença de coloração por mecônio ou da espessura do mecônio. Se o recém-nascido estiver em sofrimento ou tiver enfraquecimento do esforço respiratório, a intervenção apropriada é intubar e succionar a traqueia antes de estimular o bebê de qualquer maneira. Se nenhum mecônio for succionado da via aérea, a ressuscitação deve prosseguir de acordo com o algoritmo-padrão. Se o mecônio for succionado da traqueia, outra tentativa deve ser feita para intubar o paciente e succionar novamente a traqueia. Contudo, se o paciente tiver bradicardia significativa, pode ser apropriado adiar a repetição da sucção e fornecer VPP.

A maioria (94 a 97%) dos bebês nascidos por meio de líquido com mecônio não desenvolverão síndrome da aspiração do mecônio, mas, quando ela ocorre, os bebês ficam muitas vezes gravemente doentes. O mecônio pode bloquear a via aérea e impedir os pulmões do recém-nascido de preencherem-se de ar, um passo vital na transição normal. A aspiração do mecônio nos pulmões pode causar obstrução das pequenas vias aéreas e consequentemente áreas de atelectasia, prisão de gás e distensão excessiva, além de uma pneumonite química. O bebê nascido por meio do mecônio pode ter hipertensão pulmonar e oxigenação inadequada e requer observação de perto e início precoce do tratamento, quando apropriado.

B. Asfixia

Apesar do cuidado pré-natal ideal, alguns bebês sustentam lesão antes ou durante o parto, que resulta em asfixia. A asfixia perinatal é caracterizada pela presença de hipoxemia, hiperapneia e acidemia metabólica. Ela é o resultado do comprometimento da liberação de oxigênio e do fluxo sanguíneo para o feto, crônica ou agudamente, que se origina de processos como insuficiência placentária, compressão do cordão, trauma e descolamento da placenta.

Se uma lesão hipóxica-isquêmica pré-parto ou periparto significativa ocorreu, provavelmente o bebê estará enfraquecido no nascimento e pode não responder a intervenções iniciais para estabelecer a respiração. A resposta inicial à hipoxemia no recém-nascido é a respiração ofegante, seguida logo e brevemente por um período de apneia, chamado de *apneia primária*. Secar o bebê e esfregar as costas ou as solas dos pés é suficiente para estimular a respiração durante a apneia primária. Contudo, sem intervenção neste momento, a privação contínua de oxigênio levará a uma série de suspiros seguida por um período de apneia secundária. É importante reconhecer que um bebê que não responde à estimulação provavelmente esteja exibindo apneia secundária e requer intervenção adicional. A respiração não será retomada com a estimulação se a apneia tiver iniciado, e a pressão positiva é necessária para reverter o processo. As mudanças na frequência cardíaca geralmente começam no final da apneia primária, enquanto a pressão arterial geralmente é mantida até o período da apneia secundária.

A ressuscitação efetiva de um recém-nascido asfíxiado geralmente requer tratamento de acidose. A asfixia perinatal pode também ser complicada por hipoglicemia e hipocalcemia. A disfunção do miocárdio pode estar presente e líquidos em bólus e infusão contínua inotrópica podem ser requeridos para suporte de pressão arterial adequado. Contudo, na presença de disfunção significativa do miocárdio, volumes repetidos de bólus irão piorar a condição cardiovascular. Nestes casos, a administração precoce de um inotrópico (p.ex., dobutamina) com ou sem doses de baixas a moderadas de um vasopressor (p.ex., dopamina) é adequada. Além disso, convulsões podem ocorrer no recém-nascido com asfixia perinatal. As convulsões geralmente são o resultado de uma lesão hipóxica-isquêmica ao córtex cerebral, mas a hipoglicemia e a hipocalcemia também podem causar atividade de convulsão no neonato enfraquecido. No recém-nascido, fenobarbital (15 a 20 mg/kg IV) geralmente é administrado como tratamento de primeira linha para convulsões não causadas por hipoglicemia ou hipocalcemia. Um bólus adicional de 5 a 10 mg/kg pode ser dado para controlar o estado de mal epilético. Bebês asfíxiados correm risco aumentado de hipertensão pulmonar persistente (abordado posteriormente em detalhes na seção Patologia & Cuidado do Neonato a Termo em Alto Risco).

A gravidade da injúria sustentada pelo recém-nascido pode ser de difícil avaliação no período neonatal. A presença de achados anormais no exame neurológico e a gravidade e a persistência daquelas anormalidades são as medidas mais úteis para avaliar o grau da lesão cerebral. Estudos laboratoriais (gasometria do cordão umbilical e do bebê, nível de creatinina sérica, testes da função hepática, nível de lactato no sangue e níveis de enzima cardíaca), estudos radiográficos (imagem por ressonância magnética [RM] cerebral) e achados eletroencefalográficos (EEG) fornecem informação adicional para ajudar a prever a probabilidade e a extensão antecipada de um desfecho de desenvolvimento neurológico adverso. O início precoce da atividade convulsiva mostrou aumentar a probabilidade de um desfecho desfavorável. Os bebês com encefalopatia hipóxica-isquêmica grave, que é caracterizada por ausência de reflexos, tônus muscular flácido, convulsões e um nível acentuadamente alterado de consciência, morrem dentro de alguns dias após o parto ou desenvolvem significativas

sequelas neurológicas. É uma concepção errada o fato de a asfixia perinatal ser a causa da paralisia cerebral. Uma minoria de casos de paralisia cerebral é na realidade atribuível a complicações intraparto.

Vários estudos controlados, randomizados têm mostrado que a hipotermia induzida é protetora em bebês com asfixia de leve à moderada. A hipotermia seletiva (i.e., resfriamento da cabeça) e o resfriamento corporal total se mostraram efetivos. Dispositivos estão agora disponíveis para regular e resfriar com segurança neonatos a uma temperatura corporal de 33,5 a 34,5°C. Portanto, recomenda-se agora que os bebês com asfixia moderada devam ser resfriados. De modo ideal, a terapia deve ser iniciada em 6 horas do evento (i.e., nascimento). A transferência a tempo para um centro que forneça hipotermia terapêutica é de máxima importância.

C. Choque

O recém-nascido que não consegue responder a tentativas iniciais na ressuscitação pode estar em choque circulatório. Uma série de diferentes processos fisiopatológicos pode resultar em choque na sala de parto. O colapso circulatório pode resultar da hipovolemia absoluta (hemorragia, vazamento capilar) ou relativa (vasodilatação), disfunção cardíaca (asfixia, doença cardíaca congênita [DCC]), vasorregulação periférica anormal (prematuridade, asfixia, sepse) ou uma combinação desses fatores. A história periparto muitas vezes ajuda a elucidar a etiologia. A presença de fatores de risco para sepse (ruptura prolongada das membranas, febre materna, corioamnionite), hemorragia (placenta prévia, descolamento da placenta, trauma) ou asfixia perinatal pode ser informativa. Palidez ou hiperemia periférica, pulsações fracas com taquicardia e extremidades frias ou quentes estão presentes no exame. A hipotensão no recém-nascido imediatamente após o parto é comumente definida como uma pressão arterial média que é igual ou menor que a idade gestacional. Vale a pena observar que a pressão arterial é normal na fase inicial do choque (compensada); a hipotensão pode apenas se desenvolver à medida que o processo avança.

Como mencionado anteriormente em Manejo na sala de parto, um bólus de solução salina normal de 10 mL/kg geralmente é administrado ao recém-nascido com hipotensão. Um adicional de 10 a 20 mL/kg muitas vezes é administrado se a melhora na circulação for inadequada. O sangue do tipo O negativo não combinado pode ser transfundido em alíquotas de 10 a 15 mL/kg se houver suspeita de anemia grave proveniente da perda sanguínea. O volume deve ser administrado lenta e criteriosamente a bebês pré-termo que carecem dos mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, e protegem o cérebro contra a lesão por reperfusão. O volume excessivo pode piorar a condição do paciente se a disfunção cardíaca for a causa da hipotensão. Como abordado anteriormente, a administração de bicarbonato de sódio ou THAM (trometamina) pode ser indicada para tratar da acidose metabólica no recém-nascido em choque. Infusões de vasopressor/inotrópicos devem ser iniciadas nos neonatos que não respondem à ressuscitação volêmica.

D. Cianose

Embora a acrocianose (cianose das mãos e dos pés) muitas vezes seja normal no recém-nascido, a cianose central não é. A cianose é devida à liberação inadequada de oxigênio ao tecido, como um resultado do fluxo sanguíneo insuficiente (vasoconstrição periférica na acrocianose ou débito cardíaco baixo no choque cardiogênico) ou sangue insuficientemente oxigenado (hipertensão pulmonar ou doença pulmonar parenquimatosa grave). O oxigênio de fluxo livre pode ser administrado se um recém-nascido tiver cianose central apesar das respirações regulares. A oxigenoterapia pode ser administrada segurando uma máscara ou tubo de oxigênio que está conectado a uma fonte fluente de oxigênio a 100% próximo ao nariz e à boca do bebê. O oxigênio pode ser gradualmente retirado quando o bebê ficar cor-de-rosa. A VPP é com frequência indicada se o bebê permanecer cianótico apesar da oxigenoterapia. A falta de melhora da cianose central com administração de oxigenoterapia necessita de uma avaliação da causa da cianose. Como abordado anteriormente, a provisão de oxigênio a 100% pode ter significativos efeitos colaterais se for usado para a ressuscitação do recém-nascido.

E. Prematuridade

O parto de um bebê pré-termo requer uma equipe de ressuscitação multidisciplinar qualificada que tenha uma compreensão da miríade de problemas associada com o parto pré-termo e tenha experiência no manejo de recém-nascidos com EPBN. No parto, a presença de médicos, enfermeiras e um terapeuta respiratório treinado na ressuscitação do recém-nascido otimizará o cuidado inicial do bebê. Detalhes do cuidado com a sala de parto para o bebê pré-termo são abordados na seção Manejo da sala de parto anteriormente neste capítulo.

A equipe neonatal deve encontrar-se sempre que possível com a família antes do parto. Os pais devem ser informados sobre o prognóstico para o feto e a necessidade da admissão na unidade de cuidado intensivo, se adequado. É crucial que a família entenda o plano para ressuscitação na sala de parto e os problemas de curto e longo prazo antecipados que o recém-nascido pode enfrentar. Com frequência, é sempre útil para as famílias discutirem o impacto emocional da admissão e a possibilidade de uma estadia prolongada de seu recém-nascido na unidade de cuidado intensivo. Se o feto estiver no limite da viabilidade, atualmente considerado 23 a 24 semanas de gestação e/ou peso inferior a 500 g, é essencial que os pais entendam o risco considerável de morte e as sérias complicações cognitivas, motores e pulmonares que podem ocorrer se o recém-nascido sobreviver. A equipe neonatal deve ter uma conversa aberta com os pais sobre as possíveis opções para o manejo pós-natal. Infelizmente, muitas vezes é difícil fazer planos definitivos visto que a margem a erro para a determinação pré-natal do peso no nascimento e a idade gestacional é ampla o bastante para ter um impacto significativo sobre a viabilidade do feto. Embora muitos médicos tenham suas próprias fortes convicções, é crucial que o curso de ressuscitação de um recém-nascido nos limites da viabilidade incorpore os desejos da família. Todavia, os pais devem entender que a viabilidade do feto será reavaliada após o parto, e que a maturidade do recém-nascido, a sua condição no parto

e a resposta aos esforços de ressuscitação feitos, em combinação com os dados de resultados disponíveis, por fim determinarão o manejo na sala de parto.

F. Defeitos da parede abdominal

A *gastrosquise* é a herniação dos conteúdos abdominais por meio de um defeito na parede abdominal. O defeito na gastrosquise geralmente é pequeno e à direita do umbigo e os intestinos não são protegidos pelo saco peritoneal. A *onfalocele* também envolve a herniação dos conteúdos abdominais para a parede abdominal, mas o defeito está na porção umbilical da parede abdominal e as vísceras herniadas são cobertas pelo saco peritoneal. Os dois problemas requerem cuidado de emergência na sala cirúrgica. As atuais recomendações para a sala cirúrgica sugerem o posicionamento do bebê à direita para evitar a tortuosidade dos vasos sanguíneos mesentéricos e o comprometimento do fluxo sanguíneo para os intestinos. A parte inferior do corpo do bebê, incluindo o defeito e o órgão externalizados, deve ser colocada em uma "sacola intestinal", que então é presa na parte média torácica. Isso permite a visualização direta dos intestinos enquanto também limita as perdas hídricas. Um tubo nasogástrico (pelo menos 0,33 centímetros) deve ser colocado para permitir a descompressão adequada do estômago e dos intestinos.

Apesar dessas medidas, os pacientes terão aumento no calor e nas perdas hídricas insensíveis, e o líquido IV deve ser imediatamente iniciado a 1,5 vezes os requerimentos de manutenção normal para prevenir a desidratação e a hipernatremia. Os eletrólitos e a condição hídrica devem ser monitorados de perto. Uma consulta com cirurgião pediátrico deve ser feita no pré-natal se o defeito foi diagnosticado *in utero*. Uma avaliação cirúrgica de urgência deve ser realizada na admissão do recém-nascido na UCIN.

Kattwinkel J, Pearlman JM, Aziz K, et al. Neonatal-resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics* 2010;126:e1400–e1413. PMID: 20956432.

Paneth N. The evidence mounts against use of pure oxygen in newborn resuscitation. *J Pediatr* 2005;147:4–6. PMID: 16027683.

Saugstad OD. Oxygen for newborns: how much is too much? *J Perinatol* 2005;25 (Suppl. 2): S45. PMID: 15861173.

Spector LG, Klebanoff MA, Feusner JH, et al. Childhood cancer following neonatal oxygen supplementation. *J Pediatr* 2005;147: 27–31. PMID: 16027689.

Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2: CD002273. PMID: 15846632.

PATOLOGIA E CUIDADO DO BEBÊ PRÉ-TERMO

Em 2008, 12,3% de todos os nascimentos nos Estados Unidos eram pré-termo, uma leve diminuição de 12,8% em 2006. Avanços no cuidado neonatal e obstétrico têm aumentado acentuadamente a sobrevivência de bebês prematuros e melhorado os desfechos. Contudo, a prematuridade continua a ser responsável por uma significativa porcentagem de mortalidade neonatal e infantil nos Estados Unidos. À medida que bebês menores e menos

amadurecidos sobrevivem, nós nos defrontamos com novos desafios médicos e éticos de modo a continuar melhorando o impacto social e a longo prazo do cuidado oferecido na UCIN.

► Síndrome do desconforto respiratório agudo

Em 1959, Mary Ellen Avery e Jere Mead registraram dados mostrando que a doença respiratória grave vista em um bebê pré-termo, então conhecida como doença da membrana hialina, era em parte devida à deficiência de surfactante. Surfactante, um complexo de fosfolípidos e proteína secretada por pneumócitos do tipo II, reduz a tensão de superfície nos alvéolos do pulmão. A sua ausência, ou deficiência, resulta em microatelectasia difusa e diminuição da capacidade residual funcional, levando à apresentação de um padrão em "vidro fosco" e a uma expansão deficiente dos pulmões na radiografia torácica. A doença pulmonar do bebê pré-termo, agora conhecida como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), também é uma consequência da arquitetura imatura do pulmão no momento do nascimento.

A SDRA se apresenta com taquipneia e trabalho de respiração aumentados que se desenvolvem logo após o nascimento. A oxigenação e a ventilação são prejudicadas e as gasometrias geralmente revelam hipoxia e uma acidose respiratória. Embora mais comumente observada em bebês prematuros, a SDRA também está associada a outras condições. Os bebês de mães diabéticas correm risco, mesmo a termo, porque os altos níveis de insulina no feto suprimem a maturação pulmonar, incluindo produção de surfactante. Sem intervenção, a SDRA geralmente piora nos primeiros dias de vida pós-natal. Historicamente, a melhora muitas vezes foi anunciada por um aumento acentuado na produção de urina ("fase diurética" da SDRA).

A probabilidade da SDRA é inversamente proporcional à idade gestacional. Atualmente é regra administrar corticosteroides para mães em risco de parto antes de 32 a 34 semanas de gestação para acelerar a maturação dos órgãos fetais, incluindo os pulmões, e para diminuir a incidência e a gravidade da SDRA. Alguns bebês pré-termos maiores podem requerer oxigênio suplementar por meio de cânula nasal ou nenhuma assistência respiratória. O bebês com SDRA significativa geralmente requerem ventilação assistida. O suporte ventilatório pode ser administrado com pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP), um ventilador de pressão ou volume limitado ou ventilador de alta frequência. Uma análise recente concluiu que os dados não são suficientes para recomendar qualquer modo de ventilação mecânica sobre a outra como terapia-padrão para a SDRA. A provisão de pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) rapidamente após o parto é crucial de modo a prevenir o colapso dos pulmões. Se os pulmões entrarem em colapso, a oxigenação e a ventilação estarão comprometidas e pressões mais altas serão requeridas para reinflá-los, causando barotrauma e volutrauma evitáveis aos pulmões.

A administração de surfactante exógeno tem reduzido significativamente a morbidade e a mortalidade da SDRA desde que seu uso rotineiro começou no início da década de 1990. A administração profilática de surfactante ao bebê pré-termo (i.e., antes de 15 minutos de vida) tem mostrado reduzir a morbidade (pneumotórax e edema intersticial pulmonar) e a mortalidade neonatal comparando-se à terapia de resgate (i.e., esperar até o

diagnóstico de SDRA ser feito). As explicações propostas deste achado incluem uma distribuição mais homogênea do surfactante no pulmão preenchido com líquido e a administração de surfactante após um período mínimo de VPP, minimizando o barotrauma e o volutrauma ao pulmão. Contudo, é muito importante garantir a colocação do TET antes da administração de surfactante na sala de parto. Se a posição do TET não puder ser determinada, pode ser melhor retardar o surfactante até a RTC ter confirmado a colocação. Se o grau de SDRA for significativo, um acréscimo de 2 a 4 doses de surfactante pode ser dado a cada 6 a 12 horas dependendo da preparação de surfactante usada. O recém-nascido deve ser monitorado de perto após receber o surfactante, porque, em geral, rápidas mudanças na condição respiratória ocorrem, necessitando de afastamento intensivo dos cenários ventilatórios. Se o suporte de ventilador não for interrompido adequadamente, a complacência pulmonar aumentada resultará em ventilação de alto volume corrente, levando ao volumotrauma e à hipocapnia. As complicações como obstrução do TET, pneumotórax ou edema hemorrágico pulmonar podem ocorrer com o surfactante. O edema hemorrágico pulmonar provavelmente deve-se à administração de surfactante associada à rápida diminuição na resistência vascular pulmonar e à circulação excessiva pulmonar resultante por meio do ducto arterioso. A gasometria deve ser verificada com frequência para prevenir a hipocapnia, que está associada a um aumento na incidência de leucomalácia periventricular (LPV) no neonato pré-termo.

Apesar dos avanços atribuíveis aos esteroides pré-natais, ao surfactante e a novos modos de ventilação, a SDRA continua a ter uma morbidade significativa, incluindo o risco de doença pulmonar crônica, que é definida como a necessidade de oxigênio suplementar ou suporte ventilatório em 36 semanas de idade gestacional. Novas estratégias evoluíram durante os últimos anos para melhorar os desfechos de recém-nascidos com SDRA. Dadas as toxidades do oxigênio, como abordado anteriormente, esforços estão sendo feitos para limitar a exposição de bebês pré-termo à hiperóxia. Muitos centros visam hoje manter o percentual de saturação de oxigênio em 80 ou nos primeiros 90 para bebês pré-termo de modo a prevenir períodos de hiperoxigenação e produção de radicais livres. Embora os dados sejam escassos e não bem controlados, nenhuma evidência atual sugere efeitos neurológicos adversos das saturações mais baixas. Contudo, recomenda-se que as saturações sejam mantidas no percentual alto dos 90 uma vez que a idade gestacional corrigida do bebê chegue próximo do termo. Estudos futuros devem ser projetados para investigar os potenciais efeitos colaterais de saturações mais baixas, incluindo o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e subsequente *cor pulmonale* durante a lactância ou o início da infância.

Outra mudança recente na prática neonatal tem sido a adoção de hipercapnia permissiva. A hipercapnia permissiva envolve permitir que os níveis de CO_2 no sangue subam além do valor normal de 40 mmHg de modo a minimizar as pressões requeridas para ventilação e desse modo reduzir a lesão pulmonar causada pelo barotrauma e volutrauma induzidos por ventilador. Essa prática permite aos bebês que poderiam no passado ser reintubados devido à retenção de CO_2 que permaneçam extubados. Embora o procedimento seja diferente, os níveis de CO_2 de 45 a 55 mmHg geralmente são aceitos, com alguns

centros permitindo níveis de CO_2 mais altos sem uma mudança no manejo ventilatório. Os efeitos colaterais dessa abordagem são desconhecidos, mas a hipercapnia pode diminuir a capacidade de autorregulação dos vasos cerebrais, resultando em mais ou menos uma circulação cerebral de pressão-passiva. Portanto, os potenciais efeitos de desenvolvimento neurológico de longo prazo da circulação cerebral de pressão passiva associada à hipercapnia requerem investigação.

Estimulados pelos dados de estudos não randomizados na Universidade de Columbia, muitos neonatologistas estão agora tentando evitar a intubação e/ou ventilação mecânica, mesmo nos menores bebês. Usando CPAP com cânulas nasais para recém-nascidos com sofrimento respiratório logo após o nascimento (independentemente da idade gestacional ou do peso no nascimento) e uma estratégia de hipercapnia permissiva, os médicos na Universidade de Columbia relataram uma baixa incidência de displasia broncopulmonar (DBP) comparada a outros centros de cuidado terciário, sem qualquer aumento significativo na mortalidade. Como esses achados requerem confirmação em ensaios clínicos randomizados apropriadamente projetados, alguns centros têm optado por uma abordagem intermediária: bebês com EPBN são intubados para administração de surfactante, mas o TET é removido logo em seguida e o período de ventilação mecânica é breve. Embora as abordagens sejam distintas, a extubação inicial é agora um objetivo amplamente partilhado entre os neonatologistas.

A dexametasona foi, durante muitos anos, um elemento-chave dos esforços para prevenir e/ou tratar a DBP. Contudo, uma série de estudos tem mostrado uma piora no resultado do desenvolvimento neurológico em bebês pré-termo que receberam tratamento com dexametasona comparados aos controles com um grau similar de doença no período neonatal. Muitos estudos estão agora em andamento, e os dados sobre os resultados a longo prazo ainda não estão disponíveis, porém o uso rotineiro de dexametasona não é mais recomendado. A dexametasona é agora reservada para pacientes com doença pulmonar mais grave, embora, em geral, não existam dados que apoiem um melhor resultado pulmonar com seu uso. Os dados disponíveis sugerem que pode haver uma janela para o uso de dexametasona em 7 a 14 dias pós-natais, categorizado como tratamento “moderadamente inicial” que ainda não foi visto causando nenhum efeito colateral. Contudo, como mencionado anteriormente, um benefício direto significativo associado ao uso de dexametasona ainda não se encontra disponível. Geralmente os esteroides também são agora administrados em doses menores e em cursos mais breves do que no passado. A AAP atualmente recomenda que os neonatologistas aconselhem os pais sobre os riscos e os benefícios da dexametasona antes de iniciar o tratamento. Estudos futuros são necessários para avaliar o efeito, se houver, dos novos esquemas de tratamento sobre o resultado no desenvolvimento neurológico.

► Nutrição

Fornecer uma nutrição favorável é uma parte essencial e desafiadora do cuidado do bebê prematuro. Os bebês pré-termo são nascidos com estoques mínimos de nutrientes e altas demandas metabólicas, e a falha no crescimento é uma complicação frequente da prematuridade. O suprimento de uma nutrição adequada para o crescimento e desenvolvimento é complicado pelo

fato de muitos recém-nascidos pré-termo serem muito instáveis para receber nutrição enteral nos primeiros dias de vida pós-natal. Pode haver claras contraindicações à alimentação enteral, como hipotensão e requerimentos de vasopressor, ou podem surgir fatores que tragam preocupações sobre o início precoce das alimentações enterais, como exposição *in utero* à cocaína, administração de indometacina, presença de persistência no canal arterial (PCA) ou instabilidade respiratória. A hiperalimentação parenteral é usada para satisfazer os requerimentos líquidos e nutricionais iniciais do recém-nascido, mas o objetivo principal é satisfazer aquelas necessidades com alimentações enterais oferecidas o mais cedo quanto for seguramente possível.

Uma infusão IV de 10% de glicose geralmente é iniciada logo após o nascimento para manter a homeostase de glicose. Bebês com extremo peso baixo ao nascer (EPBN) (peso no nascimento inferior a 1.000 g) podem requerer concentrações mais baixas de dextrose devido aos requerimentos totais de líquido mais altos. A suplementação com cálcio na infusão de dextrose é padrão para bebês EPBN porque a transferência de cálcio da mãe para o feto ocorre primariamente durante o terceiro trimestre, assim, os bebês EPBN nascem com estoques inadequados. A taxa de infusão de líquidos geralmente é iniciada a 80 a 120 mL/kg/d dependendo da imaturidade e da gravidade da doença do neonato. Líquidos excessivos devem ser evitados porque eles têm estado associados com um aumento no risco de SDR, PCA, hemorragia intraventricular (IVH) e enterocolite necrosante (ECN). Os estados de eletrólitos e líquidos devem ser monitorados de perto durante os primeiros dias de vida para determinar o manejo de líquido adequado. Dependendo do nível de imaturidade, da exposição pré-natal a esteroides e da umidade ambiente, bebês EPBN podem ter enormes perdas insensíveis e podem desenvolver hipernatremia se as necessidades hídricas não forem satisfeitas.

A quebra de proteína pode começar nos primeiros dias pós-natais em bebês pré-termo que recebem como nutrição apenas líquidos contendo dextrose. Como resultado, a suplementação de proteína deve ser iniciada tão logo seja possível para prevenir uma condição catabólica. A hiperalimentação parenteral contendo aminoácidos pode ser iniciada com segurança imediatamente após o parto, sem desenvolvimento de acidose, hiperamonemia ou uremia. A infusão de aminoácido deve ser iniciada a 1,5 a 2,5 g/kg/d e avançada durante vários dias para um objetivo de 3 a 4 g/kg/d.

Os recém-nascidos pré-termo geralmente requerem uma taxa de infusão de glicose (TIG) de 6 a 8 mg/kg/min. A TIG é avançada em pequenos incrementos para fornecer calorias adicionais. O carboidrato deve responder por aproximadamente 40% das 90 a 120 kcal/kg/d fornecidas ao paciente neonatal que recebe nutrição parenteral (os requerimentos calóricos são mais altos com a alimentação enteral, geralmente 120 a 150 kcal/kg/d). A necessidade de TIG em um excesso de 15 a 18 mg/kg/min para o suporte calórico adequado é rara. Os níveis de glicose devem ser monitorados e a infusão de dextrose, ajustada para manter a normoglicemia (i.e., concentração de glicose plasmática 60 a 160 mg/dL). Uma infusão de insulina pode ser iniciada no acontecimento incomum da persistência da hiperglicemia apesar da restrição da TIG para 4 a 6 mg/kg/min para continuar fornecendo calorias adequadas para o crescimento.

Os intralipídeos fornecem os ácidos graxos essenciais requeridos para processos fisiológicos múltiplos. De maneira ideal, 40 a 50% da ingestão calórica diária para um bebê pré-termo que recebe nutrição parenteral deve provir da gordura. Geralmente a uma infusão contínua de 20% a 0,5 a 1 g/kg/d é iniciada no primeiro ou segundo dias de vida, com o objetivo final de fornecer 3 g/kg/d. Os níveis de triglicerídeo e colesterol devem ser monitorados de perto; níveis elevados podem requerer níveis mais baixos de suplementação de lipídeo. A infusão de lipídeo de 0,5 a 1 g/kg/d é requerida para prevenir a deficiência de ácido graxo essencial.

Além de fornecer proteína, glicose e gorduras, a hiperalimentação parenteral fornece eletrólitos, vitaminas e minerais para o bebê pré-termo incapaz de tolerar alimentos enterais. Os níveis de eletrólito devem ser periodicamente monitorados para garantir níveis adequados. Atenção particular deve ser dada para fornecer as quantidades máximas de fosfato de cálcio para bebês EPBN que correm risco de desenvolver osteopenia da prematuridade.

É importante iniciar as alimentações enterais tão logo seja possível nos bebês pré-termo. A alimentação enteral retardada possui efeitos adversos sobre o intestino, como atrofia de mucosa, diminuição da atividade digestiva das enzimas e alteração da motilidade intestinal. Além disso, a nutrição parenteral em longo prazo pode causar colestase e apresenta um risco aumentado de infecção devido à necessidade prolongada de acesso venoso central. Os esquemas para início da alimentação enteral em bebês EPBN variam, mas geralmente envolvem iniciar com volumes de 10 a 20 mL/kg/d. Os alimentos são dados via tubo orogástrico ou nasogástrico para todos os bebês, com exceção dos mais maduros. O bebê é monitorado cuidadosamente para sinais de intolerância alimentar, como distensão abdominal, vômito ou resíduos gástricos de grande volume enquanto o volume alimentar é diariamente aumentado em 10 a 20 mL/kg. Alguns centros continuam com os alimentos de pequeno volume por 5 a 10 dias antes de avançar o volume para o objetivo final de 140 a 160 mL/kg/d.

As mães de bebês pré-termo devem ser estimuladas a fornecer leite materno a seus bebês. Embora os bebês geralmente não estejam prontos em nível de desenvolvimento para coordenar a alimentação oral até atingirem 34 semanas de gestação e, assim, sejam incapazes de inicialmente mamar no peito, os bebês pré-termo podem receber leite materno extraído via um tubo gástrico. Todas as vantagens da amamentação, da função apropriada do sistema imune aos resultados de desenvolvimento e QI, são bem documentadas. O valor calórico do leite humano claramente tem se mostrado superior à fórmula. Muitas UCIN usam atualmente bancos de leite humano pasteurizado para fornecer esses benefícios aos bebês cujas mães são incapazes de amamentar. Os fortificadores do leite humano são usados para aumentar a proteína, as calorias, o cálcio, o fósforo, as vitaminas e os minerais do leite humano maduro de modo a satisfazer as necessidades do bebê prematuro em crescimento. Bebês amamentados no peito devem receber suplementação de ferro uma vez que atinjam o volume total das alimentações enterais.

Várias fórmulas especiais foram projetadas para melhor satisfazer as necessidades nutricionais de bebês pré-termo que recebem a fórmula. As fórmulas para bebês prematuros contêm 24 kcal/onça e fornecem quantidades mais elevadas de proteína,

triglicerídeos de cadeia média, vitaminas e minerais (p.ex., cálcio e fósforo) do que as fórmulas-padrão. Se necessário para o crescimento adequado, o conteúdo calórico da fórmula pré-termo pode ser aumentado com qualquer um dos vários suplementos comercialmente disponíveis, a maioria dos quais fornecem calorias adicionais como carboidrato ou gordura. Embora os bebês a termo ganhem uma média de 30 g/d, 15 a 20 g/d é considerado um crescimento suficiente no bebê pré-termo.

► Enterocolite necrosante

A ECN é uma causa significativa de morbidade e mortalidade nos neonatos. Embora de origem gastrointestinal, a ECN pode levar ao choque séptico, insuficiência respiratória e morte. Apenas 10% dos casos ocorrem em recém-nascidos a termo. Os menores e mais prematuros bebês são desproporcionalmente afetados; a ECN ocorre em 5 a 10% de todos os bebês EPBN.

A apresentação da ECN é altamente variável. Os sinais e sintomas são muitas vezes específicos ao trato gastrointestinal, como distensão abdominal e/ou eritema, vômito, resíduos gástricos biliosos e fezes sangrentas; contudo, eles podem ser não específicos, como apneia, instabilidade na temperatura e letargia. Os achados podem ser inicialmente sutis ou o início pode ser fulminante. A acidose e a trombocitopenia são achados preocupantes que podem indicar intestino necrótico. A hiponatremia muitas vezes se desenvolve, devido ao transporte de sódio de regulação ascendente para o intestino e edema, e devido ao vazamento capilar aumentado. O sofrimento respiratório se desenvolve a partir da competição abdominal devido à inflamação e à distensão. O aspecto patognomônico da ECN é a presença de pneumatose intestinal no raio X abdominal. A pneumatose resulta da produção de hidrogênio de bactérias na parede intestinal. Os raios X seriais são obtidos para acompanhar a progressão da doença. O ar no sistema venoso portal ou ar livre na cavidade abdominal indica perfuração intestinal, autorizando a intervenção cirúrgica para uma laparotomia exploradora para ressecção do intestino necrótico ou colocação de um dreno no quadrante inferior direito para descomprimir o abdome se o paciente é muito pequeno ou instável. Se a perfuração ocorreu ou não, o tratamento da ECN geralmente inclui 10 a 14 dias de antibióticos de amplo espectro e interrupção das alimentações enterais. A maioria dos bebês requer ressuscitação hídrica e suporte de vasopressor/inotrópico. Setenta e cinco por cento dos bebês com ECN sobrevivem, mas a metade sustenta complicações de longa duração como estenose intestinal e síndrome do intestino curto (SIC).

A prematuridade e as alimentações enterais estiveram claramente ligadas a ECN, mas a patologia da ECN não é bem definida e é amplamente considerada como multifatorial. Um componente infeccioso é sugerido pela associação de determinados organismos com surtos de ECN e a função imune imatura do trato gastrointestinal pré-termo. A lesão na mucosa como resultado do fluxo sanguíneo intestinal e/ou mucosal alterado, durante períodos de isquemia da hipotensão ou espasmo ou durante a reperfusão e produção de radical livre, é tida por tornar o bebê vulnerável. A presença de bactérias, isquemia e reperfusão, fórmula e outros fatores desconhecidos podem trabalhar em conjunto para desencadear a cascata inflamatória responsável pelos achados patológicos da ECN.

Os fatores de risco para ECN incluem EPBN, policitemia, cateteres umbilicais, alimentação enteral, alimentação com fórmula, escores de Apgar baixos, doença cardíaca cianótica, exposição *in utero* à cocaína e a presença de PCA. Dados sobre se a taxa de avanço das alimentações enterais contribui ou não para o desenvolvimento de ECN são conflitantes. Contudo, um recente estudo mostrou uma diminuição na incidência de ECN em neonatos com EPBN que receberam alimentações de pequeno volume por 10 dias antes do avanço comparados com aqueles que receberam um avanço de 20 mL/kg diários nas alimentações. A incidência de ECN também se mostrou diminuir quando os esquemas de alimentação padronizados foram implementados dentro de uma unidade. O efeito pode ser devido ao aumento da consciência dos sinais e sintomas da intolerância alimentar em vez do real esquema específico, mas o efeito tem sido registrado e é dramático.

A ECN ocorre com menos frequência em bebês que são amamentados. O efeito protetor do leite materno é especulado como resultante da transferência ao bebê de componentes do leite materno como citocinas, imunoglobulinas, fatores de crescimento e probióticos. Os efeitos protetores do leite materno parecem ocorrer mesmo naqueles bebês que são alimentados com leite materno pasteurizado de doador. Outros estudos têm mostrado uma diminuição na incidência e na gravidade da ECN em neonatos com EPBN que receberam suplementação com bactérias probióticas como *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* spp. e *Streptococcus thermophilus*. Contudo, estudos adicionais se fazem necessários para examinar a segurança dos probióticos, tendo em vista os recentes registros de sepse devido a organismos probióticos suplementados. Esteroides antenatais também têm um efeito protetor com a ECN, provavelmente devido ao efeito demonstrado sobre a maturação gastrointestinal e ao fechamento da PCA.

► Potência do canal arterial

Durante a vida fetal, em torno de 90% do sangue deixa o ventrículo direito, fluindo da artéria pulmonar para a aorta por meio do canal arterial. Após o nascimento, a pressão pulmonar cai, há um aumento do fluxo sanguíneo para os pulmões e o canal arterial, primariamente como resposta ao aumento na tensão de oxigênio no sangue e diminuição dos níveis circulantes de prostaglandina E₂ (PGE₂), começa a fechar. O fechamento funcional do canal arterial ocorre nos primeiros 1 a 2 dias de vida pós-natal na grande maioria dos neonatos a termo, e o fechamento anatômico definitivo do canal geralmente é concluído no final da primeira semana pós-natal. Contudo, nos neonatos nascidos prematuramente, este processo leva mais tempo e nem sempre pode ocorrer. Nos neonatos pré-termo, a falha do canal arterial em fechar é o resultado de vários fatores, incluindo hipoxia persistente como resultado da SDRA e presença continuada de PGE₂. Uma PCA pode ser inicialmente assintomática, mas, à medida que a pressão pulmonar continua a cair, o desvio da esquerda para a direita do sangue por meio do canal arterial aumenta. O aumento do desvio da esquerda para a direita produz circulação pulmonar excessiva (muitas vezes com mais de 50% do desvio do débito ventricular esquerdo de volta para os pulmões), piorando o sofrimento respiratório e a troca de gás, aumentando o requerimento de oxigênio e a hipotensão sistêmica. A presença de PCA é sugerida no exame físico por um precórdio hiperdinâmico (sobrecarga ventricular

esquerda), pulsos braquial e palmar latejantes e um sopro precordial holossistólico. A pressão do pulso geralmente é ampla e o RTC geralmente demonstra cardiomegalia e congestão pulmonar. A menos que existam contraindicações como insuficiência renal, sangramento ativo ou trombocitopenia, a indometacina, um inibidor não seletivo da ciclooxigenase enzima, é o tratamento de primeira linha da PCA porque efetivamente diminui a síntese de prostaglandina. A indometacina também possui certas ações não diretamente relacionadas à inibição da síntese de prostaglandina, como a diminuição induzida por fármaco no fluxo sanguíneo cerebral. Esta ação pode contribuir para a diminuição induzida por indometacina na hemorragia intravenosa grave observada em neonatos com EPBN que receberam indometacina logo após o nascimento. Contudo, não parece haver benefício de desenvolvimento nervoso em longo prazo significativo da administração profilática de indometacina. Nos neonatos com PCA, os líquidos devem ser restritos para impedir a piora do edema pulmonar. A indometacina pode não conseguir obter o fechamento do canal, em particular naqueles que nasceram mais prematuramente ou que receberam terapia posteriormente na vida pós-natal (além de 10 a 14 dias). A permeabilidade persistente do canal geralmente requer um curso repetido de indometacina seguido por ligação cirúrgica do canal, dependendo da idade do paciente e da condição clínica. Deve também ser observado que a combinação do uso de indometacina e esteroide pós-natal mostrou aumentar a probabilidade de uma perfuração intestinal espontânea. Portanto, deve-se ter cuidado ao considerar o uso combinado destes dois fármacos.

► Hemorragia intraventricular

A hemorragia intraventricular é uma das complicações mais temidas da prematuridade; a hemorragia intraventricular é um risco importante para o desfecho de desenvolvimento nervoso adverso em longo prazo. A incidência de hemorragia intraventricular (aproximadamente 20% nos bebês com EPBN) é inversamente proporcional à idade gestacional. Uma série de fatores combina-se para colocar o neonato pré-termo em risco. Os vasos sanguíneos na matriz germinal periventricular são abundantes, imaturos e frágeis. Estes vasos podem sangrar quando expostos a mudanças no fluxo sanguíneo. Recém-nascidos doentes passam muitas vezes por períodos de hipotensão e hipertensão e carecem de mecanismos de autorregulação efetivos para proteger o cérebro durante estas variações na pressão de perfusão. As mudanças nos níveis de dióxido de carbono no sangue também desempenham um importante papel na regulação do fluxo sanguíneo cerebral, e os recém-nascidos com EPBN podem mudar de hipocarbica para hipercarbica e vice-versa, particularmente durante as primeiras horas de vida. Além disso, o sangramento pode ser agravado pela coagulação anormal, em particular no recém-nascido séptico.

A maioria das hemorragias intraventriculares ocorre durante o primeiro dia pós-natal; poucos casos ocorrem após cinco dias de vida. Achados recentes sugerem que, pelo menos no neonato com EPBN, a hemorragia intraventricular durante o período de transição é causada por um ciclo de isquemia-reperusão. Embora o HIV geralmente aconteça sem quaisquer sinais externos nítidos que alertem sobre o processo, um grande sangramento pode causar uma mudança súbita no estado mental, uma queda

no nível de hematócrito (Hct) e/ou fontanela total. A hemorragia intraventricular é caracterizada como grau I quando a hemorragia é confinada à região da matriz germinal. O grau II envolve a matriz germinal e os ventrículos, mas não preenche ou distende os ventrículos. A hemorragia intraventricular de graus I e II geralmente se resolve e não está associada a um desfecho neurológico pior do que o esperado para bebês da mesma idade gestacional sem hemorragias. A hemorragia intraventricular de grau III preenche mais do que 50% dos ventrículos com sangue e causa sua distensão. A hemorragia intraventricular de grau III carrega um significativo aumento no risco de mortalidade e desfecho neurológico adverso porque evolui com mais frequência para hidrocefalia ex-vácuo ou obstrutiva (a fibrose obstrui o sistema ventricular). O HIV é classificada como grau IV quando a hemorragia envolve o parênquima cerebral. A hemorragia historicamente foi considerada como uma extensão da hemorragia intraventricular no parênquima, mas pode representar mais precisamente um processo distinto de infarto venoso ou isquemia grave seguida por reperusão na substância branca periventricular. Independentemente da etiologia, a hemorragia intraparenquimatosa resulta em destruição tecidual e está associada com deficiências de desenvolvimento nervoso em uma acentuada maioria de pacientes afetados.

Embora tenham sido avaliadas numerosas terapias preventivas (indometacina, fenobarbital, vitamina E, morfina), nenhuma é atualmente recomendada para uso profilático normal. Cada esforço é feito para manter a pressão arterial e os níveis de dióxido de carbono estáveis, dentro da variação normal, e para evitar intervenções desnecessárias, como sucção, que elevam a pressão intracraniana. As orientações atuais recomendam o uso de rastreamento por ultrassonografia craniana rotineira para bebês com menos de 30 semanas de gestação entre os dias pós-natais sete e 14 e novamente quando o bebê atinge a idade gestacional correta, entre 36 e 40 semanas. Contudo, uma vez que a hemorragia intraventricular é detectada, estudos seriais devem ser feitos para acompanhar o sangramento para progressão e os ventrículos para posterior dilatação.

A execução de um estudo de ultrassonografia anterior ao sétimo dia pós-natal para recém-nascidos que são particularmente instáveis é, com frequência, útil; a presença de um sangramento intraparenquimatoso significativo pode ajudar com decisões sobre a direção do cuidado para aqueles cuja viabilidade está em questão. Muitos centros defendem a RNM cerebral antes da alta para avaliar a lesão na substância branca, que pode passar despercebida na ultrassonografia craniana e se mostrou prognosticadora de significativas sequelas neurológicas.

► Retinopatia da prematuridade

A retinopatia da prematuridade (RP) é um distúrbio de proliferação vascular da retina que afeta primariamente bebês prematuros. Ela é a segunda causa mais comum de cegueira em crianças nos Estados Unidos. Sob condições normais, a retina é completamente vascularizada por volta de 36 a 40 semanas de gestação. Quanto mais cedo o parto ocorre na gestação, maior é a região avascular da retina no nascimento e maior é o risco de RP. A patogênese da RP não é totalmente nítida, mas parece envolver um período de dano aos vasos (da acidose, hiperóxia, infecção, etc.) e cessação do desenvolvimento do vaso seguida por um

período de proliferação anormal. A hiperóxia e/ou flutuações em PaO_2 claramente se mostraram tendo um efeito adverso sobre o desenvolvimento da retina.

Neonatos com EPBN, em especial aqueles que estão gravemente doentes e que nascem antes de 28 semanas completas de gestação, correm um risco mais alto de RP. A retinopatia da prematuridade tende a se desenvolver em 33 a 36 semanas de gestação corrigidas, independentemente da idade gestacional no nascimento. Ela pode se resolver de forma espontânea, como ocorre em 80 a 90% dos casos, ou, nos casos raros, pode avançar para o descolamento de retina completo. Exames oftalmológicos de rastreamento são recomendados para monitorar a progressão da vascularização da retina em bebês nascidos em menos de 31 semanas de gestação ou pesando menos de 1.500 g. O rastreamento também deve ser considerado para bebês que pesam entre 1.500 e 2.000 g ou nascidos em 31 semanas de gestação ou maiores que tiveram um curso instável. O exame inicial deve ser feito em quatro semanas de vida ou 30 a 31 semanas de idade gestacional corrigida, não importando o que venha depois. A frequência dos exames repetidos é ditada pelos achados, com o objetivo sendo a detecção inicial da RP que satisfaça os critérios para a intervenção cirúrgica.

American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. Screening examinations of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2001;108:809. PMID: 11533356.

American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297. PMID: 15231951.

Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Eng J Med* 2003;349:959-967. PMID: 12954744.

Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001146. PMID: 12535402.

Halliday HK, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001144. PMID: 12535400.

Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD001145. PMID: 19160189.

Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F188-F194. PMID: 10794784.

Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD000510. PMID: 11405966.

Vohra S, Roberts RS, Zhang B, et al. Heat loss prevention (HeLP) in the delivery room: a randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants. *J Pediatr* 2001;145:750. PMID: 85580155.

utero; consequentemente, um mínimo de fluxo sanguíneo vai para os pulmões. Ao contrário, como observado na PCA, próximo de 90% do débito do ventrículo direito passa da artéria pulmonar para a aorta por meio do canal arterial. Contudo, a transição bem-sucedida da vida fetal para a extrauterina requer uma queda na resistência vascular pulmonar. A queda na pressão pulmonar resulta de uma série de eventos que começam antes do nascimento, mas aceleram quando o bebê nasce, o bebê chora (preenchendo os pulmões com ar) e o cordão umbilical é cortado (aumentando a resistência sistêmica). Uma série de operações pode interromper esse processo, seja bloqueando mecanicamente as vias aéreas, prevenindo assim a expansão e o aumento pulmonar essenciais na pressão parcial de oxigênio, ou prevenindo o relaxamento do leito vascular pulmonar. A síndrome da aspiração de mecônio, a asfixia, a sepse, a pneumonia e a DCC estão entre as causas mais comuns de resistência vascular pulmonar persistentemente elevada, chamada de *hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido* (HPPRN).

A HPPRN resulta em hipoxia grave no recém-nascido. O sangue continua a se desviar para fora da circulação pulmonar por meio do forame oval, canal arterial, ou ambos, levando sangue insatisfatoriamente saturado para o corpo. O tratamento consiste em intervenções que visam abaixar a resistência vascular pulmonar. A acidose e a hipoxemia são potentes vasoconstritores pulmonares e devem ser evitados. Quando possível, a PaO_2 é mantida na variação normal (80 a 100 mmHg). O oxigênio suplementar é cuidadosamente retirado porque até mesmo mudanças relativamente pequenas podem causar uma descompensação aguda.

Todos os esforços devem ser feitos para manter o débito ventricular esquerdo e a pressão arterial (assim como a perfusão sistêmica) na variação normal e para manter o pH do sangue na variação de 7,3 a 7,4. A acidose é um vasoconstritor, porém o uso agressivo de bicarbonato ou THAM pode não ser benéfico. Embora a hiperventilação fosse, no passado, usada para manter o pH alcalino, preocupações sobre dano pulmonar induzido por ventilador e o efeito da hipocarbica sobre o fluxo sanguíneo cerebral têm alterado esta prática. Além disso, os estudos têm mostrado que é o pH normalizado, não o CO_2 diminuído, que melhora a vasoconstrição pulmonar. A maioria dos médicos ajusta o suporte ventilatório visando um PaCO_2 de 40 a 50. Ventiladores de alta frequência são frequentemente usados, permitindo pressões médias das vias aéreas mais altas sem aumentar o barotrauma e o volutrauma aos pulmões. Os vasopressores, geralmente a dopamina, são usados para manter a pressão arterial sistêmica. Se há evidência de disfunção do miocárdio, geralmente usa-se um inotrópico como a dobutamina e o suporte de vasopressor é ajustado para prevenir aumentos indesejados na resistência vascular periférica. Os pacientes com HPPRN são extremamente sensíveis ao ruído e à estimulação tátil, assim, as infusões de sedativos e analgesia são rotineiramente usadas para minimizar o agito. Contudo, o uso de bloqueadores neuromusculares deve ser evitado porque ele não parece melhorar o resultado clínico e está associado a significativos efeitos colaterais, incluindo perda auditiva neurossensorial.

O óxido nítrico é um seletivo vasodilatador pulmonar. O óxido nítrico inalado (iNO) tem se provado melhorando a oxigenação e diminuindo a necessidade de oxigenação da membrana extracorpórea (OMEC) em bebês a termo com HPPRN. O iNO

PATOLOGIA E CUIDADO DO NEONATO A TERMO EM ALTO RISCO

► Hipertensão pulmonar persistente

Durante a vida fetal, o sangue oxigenado é liberado ao feto a partir da placenta. A resistência vascular pulmonar é elevada *in*

é rotineiramente iniciado a 20 ppm, embora doses mais baixas possam ser igualmente efetivas. O iNO é interrompido à medida que o paciente se estabiliza e os requerimentos suplementares de oxigênio caem. Apesar da melhora acentuada nos resultados desde a disponibilidade do iNO, uma série de pacientes com HPPRN ainda precisam de OMEC. Historicamente, o critério para OMEC tem sido um risco estimado maior que 80% de mortalidade com o manejo médico convencional contínuo. As orientações gerais para os critérios para a OMEC incluem um índice de oxigenação mais alto que 35 a 60 para entre 0,5 e 6 horas, uma diferença de oxigênio alveolar-arterial maior do que 605 a 620 (no nível do mar) por 4 a 12 horas ou um PaO_2 pré-ductal menor que 40 para mais de 2 horas. A OMEC é contraindicada nos neonatos com menos de 34 semanas de idade gestacional devido a aspectos técnicos sobre colocação de cateter bem como ao aumento no risco de sangramento intracraniano no neonato pré-termo. Um grau II preexistente ou hemorragia intraventricular mais alta, sinais de dano cerebral grave irreversível, anomalias congênitas letais e doença pulmonar irreversível são outras contraindicações a OMEC. A sobrevivência de pacientes com HPPRN tratados com OMEC varia dependendo da causa subjacente da HPPRN. A taxa de sobrevivência de pacientes com síndrome da aspiração de mecônio é maior do que 90%, mas a taxa de sobrevivência de pacientes com DCC é de apenas 50%.

► **Hérnia diafragmática congênita**

A HDC é um defeito que resulta do desenvolvimento e fechamento incompletos do diafragma, geralmente no forame de Bochdalek em 8 a 10 semanas de gestação. O defeito no diafragma permite que os conteúdos da cavidade abdominal migrem para o tórax, resultando na compressão dos pulmões e, nos casos mais graves, do coração. A compressão causa hipoplasia pulmonar, desenvolvimento pulmonar anormal e subdesenvolvimento potencial de um ou dois ventrículos. Noventa por cento da HDC envolve o hemidiafragma esquerdo. A HDC é agora geralmente diagnosticada no pré-natal, mas uma série de casos ainda passam despercebidos, mesmo com o cuidado pré-natal de rotina.

Uma série de aspectos deve levantar suspeita sobre a possibilidade de HDC no recém-nascido com cianose e sofrimento respiratório. Os sons respiratórios podem estar ausentes no lado esquerdo do tórax e os sons cardíacos, deslocados para a direita. O abdome tende a ser escafoide, à medida que alguns dos órgãos abdominais se deslocaram para o tórax. Pode ser difícil ventilar e ressuscitar o paciente de modo efetivo. Se houver suspeita de HDC, a máscara e o balão de ventilação devem ser evitados. O paciente deve ser intubado e uma sonda Sump/Replogle, colocada o mais rápido possível para prevenir que o estômago e o intestino se encham de ar, comprometendo, assim, a posterior ventilação. Muitos centros usam sedação e às vezes paralisia para minimizar a atividade e prevenir a competição do ar engolido. A observação de radiologia de tórax (RT) das alças intestinais no tórax confirma o diagnóstico.

O reparo cirúrgico do defeito geralmente é atrasado até a condição do paciente se estabilizar e o componente reativo da hipertensão pulmonar ter melhorado. São realizados esforços para usar os mais baixos cenários de ventilação tolerados para minimizar a lesão pulmonar induzida pelo ventilador. Surfactante, iNO,

ventilação de alta frequência e, se necessário, OMEC são muitas vezes usados para manejar pacientes com HDC. Contudo, a administração de surfactante não tem mostrado benefício, e alguns estudos sugerem que ela pode estar associada com um aumento na necessidade de OMEC, assim, seu uso rotineiro não pode ser recomendado. Até agora, a evidência também não tem mostrado um nítido benefício do iNO para pacientes com HDC. São necessários estudos adicionais para avaliar o papel de cada uma destas intervenções no cuidado de pacientes com HDC.

As taxas de sobrevivência registradas variam de aproximadamente 35 a 80%, refletindo talvez as diferenças existentes entre centros e/ou desvios relacionados a padrões referidos. O prognóstico depende da gravidade da hipoplasia pulmonar subjacente e do grau de hipertensão pulmonar reativa, bem como da presença de outras anomalias ou uma anormalidade cromossômica. O desenvolvimento de pneumotórax tem se mostrado o preditor de um desfecho insatisfatório. A falha em atingir um PaO_2 pré-ductal maior do que 100 mmHg ou um PaCO_2 menor do que 60 nas primeiras 24 horas de vida geralmente também indica um prognóstico insatisfatório. Alguns médicos argumentam que os bebês nos quais o nível de PaCO_2 nunca cai abaixo de 80 ou que nunca atinge uma saturação de oxigênio pré-ductal de no mínimo 85% por pelo menos 1 hora têm hipoplasia pulmonar grave e não são candidatos adequados para OMEC. Contudo, é difícil prever o resultado individual do paciente, e cada medida deve ser feita para fornecer uma gentil ventilação e aceitar níveis mais altos de PaCO_2 e mais baixos de PaO_2 desde que a liberação de oxigênio sistêmico seja adequada.

► **Taquipneia transitória do recém-nascido**

O diagnóstico diferencial para o recém-nascido com taquipneia nas primeiras horas pós-natais varia de SDRA a sepse com DCC. Uma das causas mais comuns de taquipneia no recém-nascido é a taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN). A TTRN ocorre quando a produção de líquido pulmonar fetal falha em cessar com o início do trabalho de parto. A incidência de TTRN aumenta significativamente quando o bebê nasce por cesariana sem trabalho de parto, especialmente se realizada antes de 39 semanas de gestação.

O recém-nascido se apresenta com taquipneia, trabalho de respiração aumentado e cianose. Os bebês com TTRN podem requerer oxigênio suplementar moderado; alguns podem estar doentes o suficiente para requerer intubação. A RT revela edema intersticial e alveolar; o líquido é caracteristicamente observado na fissura do lobo médio direito. Os sintomas de TTRN geralmente se resolvem nas primeiras 24 a 48 horas (a produção de líquido pulmonar fetal cessa em resposta ao estresse), e a RT esclarece no segundo ou terceiro dias de vida. Contudo, a TTRN é um diagnóstico de exclusão, e outras causas de taquipneia e sofrimento respiratório devem ser eliminadas. Uma avaliação para sepse (incluindo início dos resultados de cultura pendentes da terapia por antibiótico) bem como outras causas de taquipneia é geralmente autorizada.

► **Doença cardíaca congênita**

A DCC ocorre em aproximadamente um de 100 nascidos vivos e aproximadamente três de 1.000 têm DCC que requer reparo

cirúrgico ou resulta em morte no primeiro ano de vida. A DCC raramente se apresenta na sala de parto. Na verdade, a maioria dos bebês com DCC diagnosticada no pré-natal parece inicialmente saudável. Todavia, o recém-nascido com cianose que não consegue responder a oxigênio a 100% (teste de hiperóxia; ver adiante) deve ser avaliado para doença cardíaca estrutural. A DCC complexa geralmente se apresenta em um recém-nascido como cianose ou insuficiência cardíaca congestiva e choque circulatório, e apenas raramente como um sopro assintomático. Sinais como taquipneia, pulsos periféricos fracos ou extremidades frias podem se desenvolver com rapidez com o fechamento do canal arterial se a lesão tiver fluxo sistêmico ou pulmonar dependente do ducto. As lesões obstrutivas do lado direito (p.ex., atresia pulmonar ou estenose), que são dependentes do canal para o fluxo sanguíneo pulmonar, tendem a se apresentar com cianose devido à diminuição ou à ausência de fluxo sanguíneo pulmonar. As lesões obstrutivas do lado esquerdo (p.ex., coarctação da aorta e síndrome de hipoplasia do coração esquerdo) geralmente se apresentam como choque e muitas vezes são de início equivocadamente diagnosticadas como sepse. Contudo, estatisticamente, o neonato a termo que desenvolve sinais de choque após as primeiras 24 a 48 horas de vida tem aproximadamente cinco vezes mais probabilidades de ter DCC dependente do canal do que sepse bacteriana.

Os passos iniciais na avaliação de um paciente estável para suspeita de DCC incluem medidas da pressão arterial das quatro extremidades, medida de saturações pré e pós-ductais, eletrocardiograma, RT e teste de hiperóxia. Se o nível de PaO_2 não subir além de 100 após a exposição a uma fração de oxigênio a 100% inspirado (FiO_2) por 15 minutos, a probabilidade é de DCC cianótica; se o nível de PaO_2 subir para além de 250, a DCC é improvável. A RT pode revelar pulmões escurecidos, o que significa fluxo sanguíneo pulmonar diminuído (como ocorre nas lesões obstrutivas do lado direito) ou congestão (como ocorre com o retorno venoso pulmonar obstruído). O diagnóstico de DCC geralmente é estabelecido pela ecocardiografia, embora a cateterização cardíaca seja às vezes necessária para esclarecer os pontos específicos da anatomia anormal em casos complexos. A infusão de PGE em dose baixa deve ser iniciada quando há suspeita de DCC crítica de modo a manter ou restabelecer a patência ductal. Uma vez que o diagnóstico de doença cardíaca cianótica é feito, o oxigênio suplementar deve ser usado com parcimônia, mas quando necessário para manter as saturações de oxigênio por volta de 75 a 85% até que ocorra o reparo cirúrgico. Esta suplementação deve fornecer a liberação de oxigênio adequada para prevenir o desenvolvimento de acidose metabólica sem diminuição da resistência vascular pulmonar e causar circulação pulmonar excessiva.

► Atresia esofágica/Fístula traqueoesofágica

A atresia esofágica ocorre quando há uma interrupção na separação do estômago da traqueia e esôfago durante a quarta semana de gestação. Em sua forma mais comum, há um ceco esofágico proximal e uma fístula entre a traqueia e o segmento distal do esôfago. O recém-nascido com atresia esofágica geralmente se apresenta nas primeiras horas após o nascimento com secreções abundantes e tosse ou engasgo na primeira alimentação.

O sofrimento respiratório pode se desenvolver se as secreções ou as alimentações são aspiradas. A história pré-natal muitas vezes é notável para poli-hidrâminio devido à instabilidade do feto em regular os níveis de líquido amniótico pela deglutição. O diagnóstico em geral é aparente quando a RT revela um tubo nasogástrico enrolado no ceco esofágico proximal. A ausência de uma bolha gástrica no raio X geralmente sugere que uma fístula distal não esteja presente. A gastrostomia emergente pode ser necessária para descomprimir o estômago. A possibilidade do reparo primário depende da distância entre as porções proximal e distal do esôfago. Se o reparo primário não for possível, a cirurgia inicial envolve ligação da fístula. Os pacientes geralmente se submetem a dilatações seriais do ceco proximal e anastomose atrasada, ou podem requerer interposição de colo se o hiato permanecer muito amplo para fechamento. As complicações pós-operatórias incluem vazamento ou estenose no local da anastomose, motilidade esofágica insuficiente e refluxo gastresofágico.

► Policitemia

A policitemia, definida como Hct venoso central maior do que 65%, resulta do aumento da eritropoiese *in utero* ou da transfusão feto-fetal ou materno-fetal. O aumento na eritropoiese *in utero* ocorre com mais frequência como uma resposta à hipoxia fetal, geralmente da insuficiência placentária. A eritropoiese no feto também é aumentada com o diabetes materno, anormalidades cromossômicas e distúrbios endócrinos como hiperplasia suprarrenal congênita, doença tireoidiana e síndrome de Beckwith-Wiedemann. A hemorragia materno-fetal resulta mais comumente do retardo do clameamento do cordão.

A policitemia pode causar insuficiência cardíaca congestiva proveniente da sobrecarga de volume, como no caso do gêmeo receptor na síndrome da transfusão feto-fetal. Mais comumente, as complicações atribuídas à policitemia surgem da hiperviscosidade em vez do volume sanguíneo aumentado. A viscosidade sanguínea aumenta à medida que o nível de Hct aumenta, colocando o bebê com policitemia em risco de complicações devido ao dano no fluxo sanguíneo e na liberação de oxigênio. A policitemia pode se apresentar como hipoglicemia, alimentação incorreta, sofrimento respiratório, hipertensão pulmonar, letargia, nervosismo ou convulsões. Os bebês correm risco aumentado de ECN e pode ocorrer AVC trombótico.

Embora a hidratação IV possa ser útil, um neonato sintomático com nível de Hct maior do que 65% ou um neonato assintomático com nível de Hct maior do que 70% deve sofrer uma exsanguineotransfusão parcial realizada para diminuir a viscosidade do sangue e melhorar quaisquer sintomas. O volume de sangue que deve ser removido e então repostado com solução salina isotônica (para diminuir a viscosidade sem causar hipovolemia) é determinado por meio da seguinte fórmula:

$$\text{Volume a ser trocado} = [\text{Volume sanguíneo} \times (\text{hematócrito observado} - \text{hematócrito desejado})] / \text{Hematócrito observado}$$

O volume sanguíneo geralmente é estimado a 80 a 90 mL/kg em um bebê a termo e 90 a 100 mL/kg em um bebê pré-termo. O Hct objetivado é geralmente de 55%. A esperança é de que a troca parcial impedirá que os sintomas piorem e que se desenvolvam

complicações adicionais, porém estudos de acompanhamento de longo prazo têm falhado em mostrar qualquer benefício.

► Hiperbilirrubinemia

A hiperbilirrubinemia é um problema comum no período neonatal, afetando em alguma extensão 60 a 70% de todos os bebês nascidos nos Estados Unidos. Na maioria dos casos, o nível da forma não conjugada da bilirrubina está elevado. Embora o curso geralmente seja benigno e ocorra um aumento no nível da bilirrubina sérica em todos os recém-nascidos durante os primeiros dias pós-natais, a hiperbilirrubinemia não conjugada grave pode causar kernicterus e dano neurológico de longo prazo.

A bilirrubina é produzida quando os componentes contendo heme como a hemoglobina são rompidos. O produto não conjugado inicial é solúvel em gordura, mas insolúvel em água, uma forma que pode cruzar a barreira hematoencefálica e causar toxicidade ao sistema nervoso central, mas não pode ser excretado. O sangue carrega bilirrubina para o fígado, onde ela é conjugada a uma forma solúvel em água e dispensável pela enzima glicuronil transferase. A função da enzima hepática imatura no recém-nascido impede a conjugação de bilirrubina e, assim, a excreção. A expectativa de vida mais curta das hemácias e o aumento na massa de hematócitos nos neonatos predispõem posteriormente o neonato a concentrações de plasma elevadas de bilirrubina, bem como predispõem ao aumento na reabsorção de bilirrubina, que ocorre no trato intestinal do recém-nascido estéril.

A hiperbilirrubinemia pode ser grave quando outros fatores coexistentes aumentam a hemólise, diminuem a taxa de conjugação de bilirrubina, ou impedem a excreção. A hemólise é aumentada pela função de enzima de hemácias anormal (deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase [G6PD], com menos frequência a deficiência de piruvato quinase) ou morfologia (esferocitose, eliptocitose) e isoimunização devido a ABO, ao antígeno menor ou à incompatibilidade de Rh. A sepse pode aumentar a hemólise. Um número de erros inatos do metabolismo e defeitos enzimáticos pode impedir a conjugação. A conjugação é prejudicada quando há atraso na maturação das enzimas conjugadas, como ocorre em casos de hipotireoidismo congênito. O fluxo biliar obstruído, como na atresia biliar, e a obstrução gastrointestinal causam diminuição da excreção. Muitas condições de doença estão associadas com a hiperbilirrubinemia.

A hiperbilirrubinemia clinicamente se apresenta como icterícia, uma descoloração verde-amarelada da pele e das membranas mucosas. Um nível de bilirrubina sérica deve ser verificado em todos os recém-nascidos com icterícia. É política-padrão em algumas clínicas verificar, antes da alta, o nível de bilirrubina sérica total (BST) em todos os recém-nascidos. A maioria dos centros verifica o nível em 24 a 48 horas de vida em todos os bebês com EPBN uma vez que o risco de sequelas da hiperbilirrubinemia é tido como existente em concentrações de bilirrubina sérica mais baixas nos neonatos pré-termo. A etiologia da hiperbilirrubinemia patológica deve ser procurada. Tipo sanguíneo, teste de Coombs, nível de Hct e contagem de reticulócitos fornecerão importantes informações, bem como a etnia dos pais, tipo sanguíneo materno e história de icterícia em irmãos. É importante determinar se é o nível da fração conjugada ou

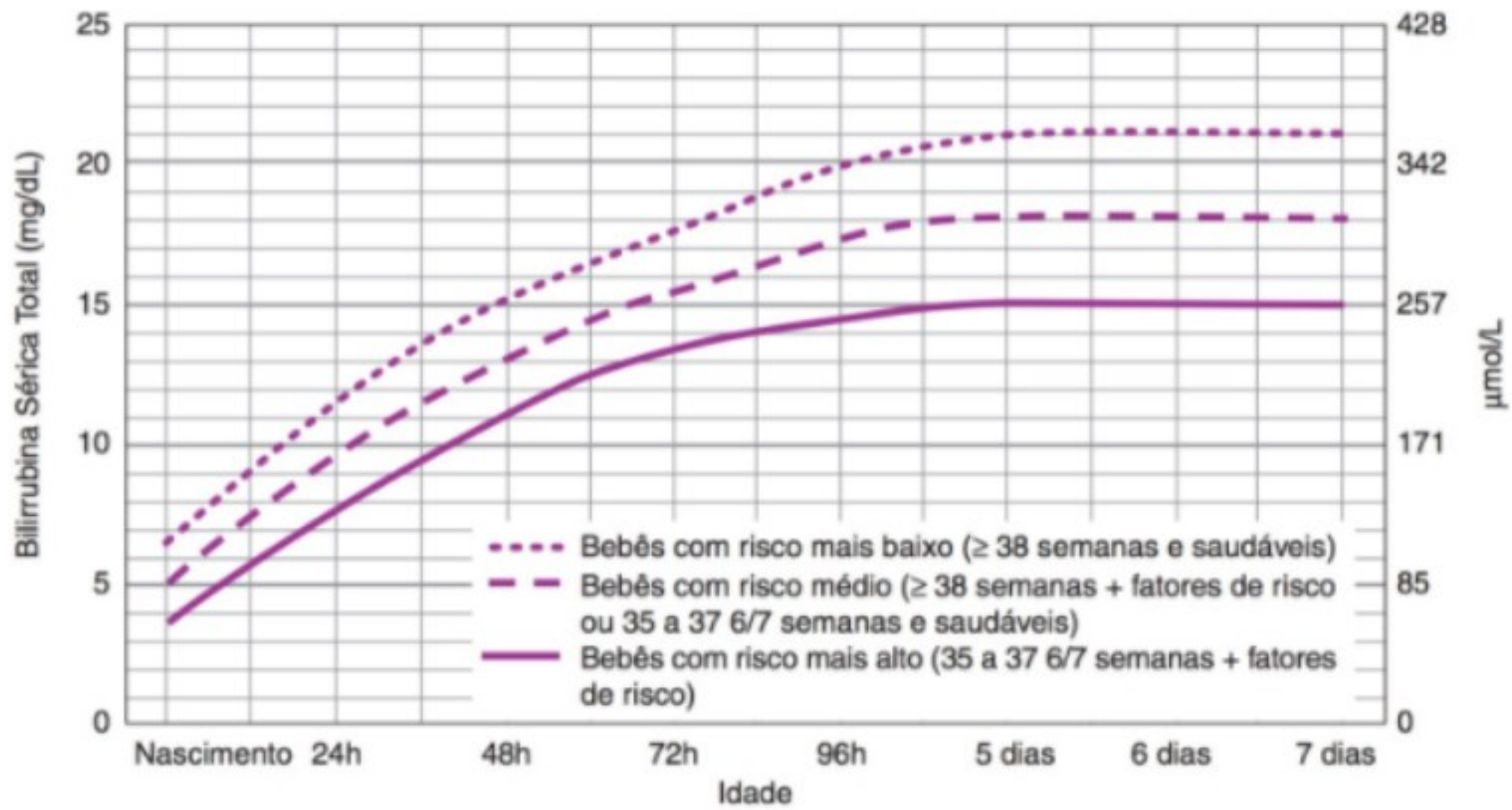
da não conjugada que está elevado. O diagnóstico diferencial, a avaliação e o tratamento são acentuadamente diferentes dependendo de se a porção elevada está ou não conjugada. Um nível de bilirrubina conjugada maior do que 10% do valor total deve provocar uma investigação para obstrução biliar ou causas de dano hepatocelular como infecção por TORCH (toxoplasmose, sífilis, rubéola, citomegalovírus, herpes simples), galactosemia e deficiência de α -1 antitripsina. Uma avaliação completa para sepse é indicada no paciente com aparência doente.

A AAP estabeleceu parâmetros de prática para ajudar a direcionar o uso de fototerapia e exsanguineotransfusão para hiperbilirrubinemia em bebês de mais de 35 semanas de gestação. A fototerapia causa a fotoisomerização da bilirrubina não conjugada a uma forma solúvel em água que pode ser excretada pelos rins e pelo trato gastrointestinal. A fototerapia é contraindicada para a hiperbilirrubinemia conjugada; ela é ineficaz e pode causar uma coloração bronzeada da pele. A Figura 22-5 mostra as atuais recomendações da AAP para o início da fototerapia. Deve-se receber fototerapia se os níveis de BST estiverem acima da linha para o grupo de risco apropriado para o paciente. Um recém-nascido é considerado como tendo fatores de risco se qualquer um dos seguintes aspectos estiver presente: doença hemolítica isoimune, deficiência de G6PD, asfixia, letargia significativa, instabilidade na temperatura, sepse, acidose ou nível de albumina menor do que 3,0 g/dL.

As perdas insensíveis aumentam sob a fototerapia, e líquidos IV liberais devem ser administrados, antecipando o aumento nas necessidades de líquido diárias. Bebês que parecem bem, estão tolerando alimentos enterais e não têm probabilidade de requerer exsanguineotransfusão devem continuar com a alimentação. A nutrição enteral irá aumentar a evacuação e facilitar a excreção de bilirrubina. Líquido IV deve ser administrado adicionalmente se a ingestão oral for insuficiente ou se necessário para a hidratação adequada.

A Figura 22-6 mostra as orientações da AAP para a exsanguineotransfusão. Esse procedimento remove efetivamente anticorpos anti-hemácias circulantes no sangue e pode ter um efeito sobre a remoção da bilirrubina circulante. Duas vezes o volume sanguíneo (estimado em 80 a 100 mL/kg) é lentamente removido do paciente em alíquotas de 5 a 10 mL, com cada alíquota seguida pela transfusão de um volume igual de sangue fresco do tipo O negativo, reconstituído com plasma para um hematócrito de 45 a 50%. As orientações mostradas na Figura 22-6 aplicam-se ao recém-nascido que tem aumento contínuo no nível de BST apesar da fototerapia intensiva ou para um neonato readmitido no hospital após a alta que continua a ter BST acima no nível de troca por 6 horas após o início da fototerapia. A troca imediata é recomendada se a BST é de mais de 5 mg/dL, maior do que o limiar de troca ou se o paciente tiver achados anormais no exame neurológico que sugiram encefalopatia bilirrubínica aguda. As complicações da exsanguineotransfusão incluem hipocalcemia, hipoglicemia, hipotermia, anormalidades de coagulação, apneia e bradicardia. Muitos centros retardam a retomada das alimentações orais até 24 a 48 horas após a troca devido ao risco aumentado de ECN após o procedimento.

As indicações para a fototerapia e a exsanguineotransfusão em bebês pré-termo não são bem estabelecidas. Uma orientação razoável é começar a fototerapia quando a concentração de



- Usar bilirrubina total. Não subtrair a bilirrubina reagente direta ou conjugada.
- Fatores de risco = doença hemolítica isoimune, deficiência de G6PD, asfixia, letargia significativa, instabilidade da temperatura, sepse, acidose ou albumina menor que 3,0 g/dL (se medida).
- Para bebês saudáveis 35 a 37 6/7 semanas podem ajustar os níveis de BST para intervenção por volta da linha de risco média. É uma opção intervir a níveis mais baixos de BST para bebês mais próximos de 35 semanas e a níveis mais altos de BST para aqueles mais próximos de 37 6/7 semanas.
- É uma opção fornecer fototerapia convencional no hospital ou em casa a níveis de BTS 2 a 3 mg/dL (35 a 60 μmol/L) abaixo daqueles mostrados, mas a fototerapia domiciliar não deve ser usada em qualquer bebê com fatores de risco.

▲ **Figura 22-5** Orientações para a fototerapia em bebês hospitalizados de 35 semanas de gestação ou mais. G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase; BST, bilirrubina sérica total. (Dados da American Academy of Pediatrics, Subcommittee on hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.)

bilirrubina é igual a 0,5% do peso no nascimento (em gramas) e considerar uma exsanguineotransfusão quando a concentração atinge 1% do peso no nascimento. Estes números representam uma orientação bem geral, contudo, é muito importante que as decisões de tratamento considerem a etiologia da icterícia e a condição clínica geral do paciente. A presença de contusão significativa, hemólise, sepse ou acidose deve diminuir o limiar do médico para iniciar o tratamento.

► Infecção

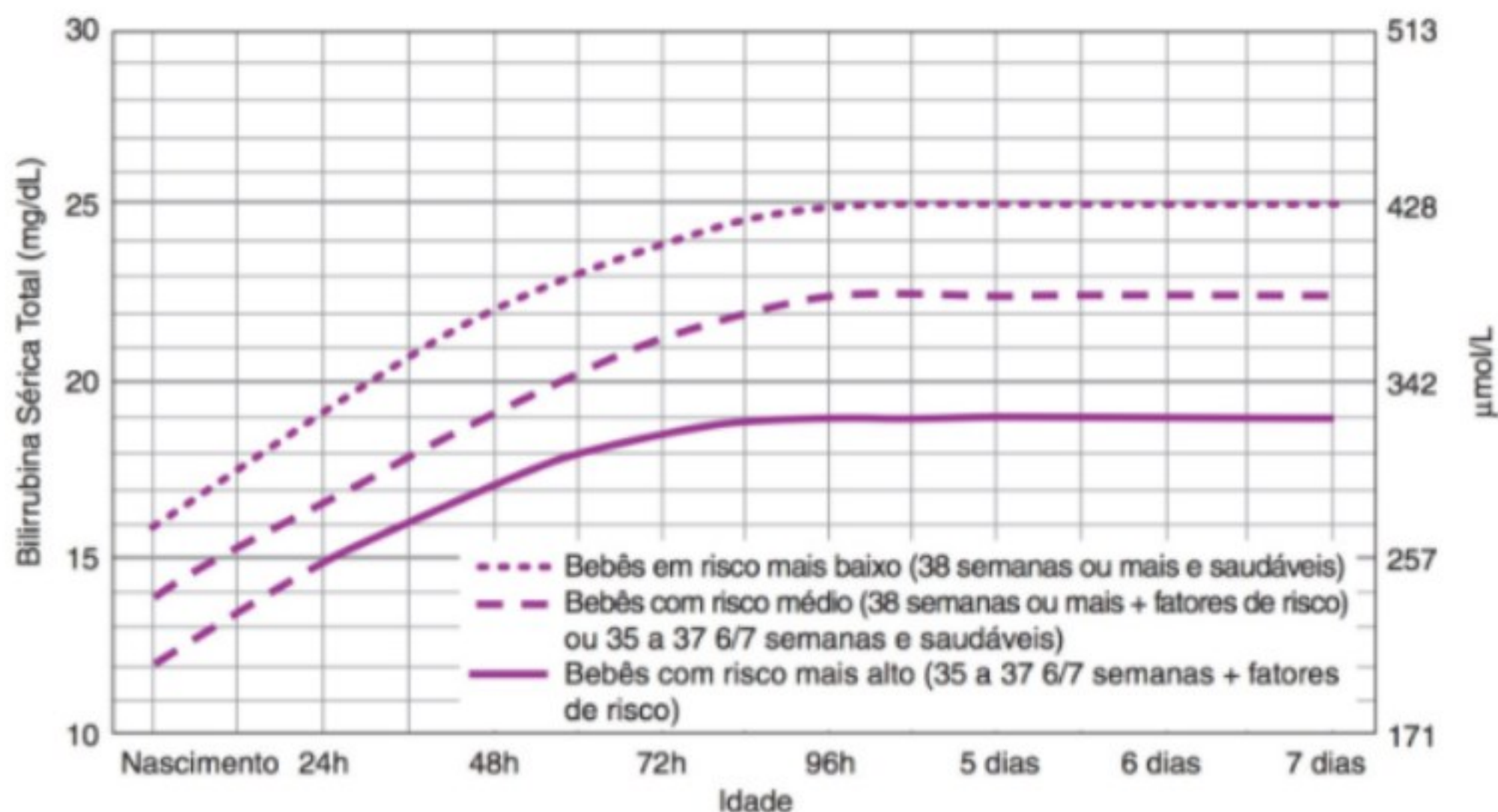
A infecção é uma causa significativa de morbidade e mortalidade no recém-nascido. O sistema imune do recém-nascido imaturo coloca o neonato em risco aumentado de infecção. O bebê pré-termo, cujo sistema imune é acentuadamente imaturo e que tem diminuição dos níveis de imunoglobulina comparada com o recém-nascido a termo, corre particularmente um risco elevado. A infecção geralmente é contraída quando os organismos ascendem para a cavidade uterina e entram em contato com o feto, mas pode ser adquirida de modo hematogênico, do sangue

materno, ou no momento do nascimento quando o recém-nascido passa por meio do canal vaginal.

A. Sepse

A sepse neonatal ocorre em um de 1.000 bebês a termo e um em quatro bebês pré-termo. Os fatores de risco para a sepse neonatal incluem parto prematuro, gestação múltipla, ruptura prolongada das membranas amnióticas (mais de 18 horas), febre materna, colonização por *Streptococcus* do grupo B (GBS) e corioamnionite. As causas mais comuns da sepse de início precoce (dentro da primeira semana de vida) são GBS e *Escherichia coli*. *Listeria monocytogenes*, enterococos e várias diferentes espécies de bastonetes de Gram-negativo são outras causas identificadas da sepse neonatal de início precoce. A infecção de início tardio em bebês hospitalizados é frequentemente devida ao *Staphylococcus* spp.

Os sinais e sintomas da sepse no recém-nascido podem ser muito sutis e não específicos, como instabilidade da temperatura, hipoglicemia ou hiperglicemia, apneia, alimentação insuficiente ou taquipneia. Em contraste, alguns neonatos se



- As linhas pontilhadas para as primeiras 24 horas indicam incerteza devido a uma ampla variedade de circunstâncias clínicas e a uma variação de respostas à fototerapia.
- A exsanguineotransfusão imediata é recomendada se o bebê mostrar sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda (hipertonia, arqueamento, retrocolite, opistótono, febre, choro agudo) ou se a BST for de 5 mg/dL ou mais (85 $\mu\text{mol/L}$) acima destes valores.
- Fatores de risco – doença hemolítica isoimune, deficiência de G6PD, asfixia, letargia significativa, instabilidade da temperatura, sepse, acidose.
- Medir a albumina sérica e calcular a razão B/A.
- Usar bilirrubina total. Não subtrair a bilirrubina reagente direta ou conjugada.
- Se o bebê estiver saudável e com 35 a 37 6/7 semanas (risco médio), pode-se individualizar os níveis de BST para a troca baseando-se na idade gestacional real.

▲ **Figura 22-6** Orientações para a exsanguineotransfusão em bebês de 35 semanas de gestação ou mais. G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase; BST, bilirrubina sérica total (Dados da American Academy of Pediatrics, Subcommittee on hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316).

apresentam com choque fulminante. Um hemograma completo e uma hemocultura devem ser enviados se houver suspeita de sepse e os antibióticos, iniciados. Uma contagem de leucócitos diminuída ou elevada, uma predominância de formas de leucócitos jovens e trombocitopenia são sugestivas de infecção. Embora não específico, um nível de proteína C-reativa (PCR) elevado indica a presença de um processo inflamatório ou infeccioso, e dados apoiam o valor preditivo negativo de um nível de PCR na avaliação para sepse no neonato. Além disso, a RT é indicada para avaliação de pneumonia. Muitas vezes a diferenciação de uma forma infiltrada de atelectasia, SDRA, ou líquido pulmonar retido é difícil, mas filmes em série podem ser úteis na diferenciação de vários processos. Há um debate sobre a necessidade de uma cultura de líquido cefalorraquiano (LCS) no recém-nascido avaliado para sepse de início precoce (uma cultura de LCS é claramente autorizada na suspeita de sepse de início tardio porque uma incidência de meningite coexistente com bacteremia de início tardio é muito alta). A menos que os sinais de meningite (p.ex., convulsão ou alteração no estado

mental) ou uma hemocultura positiva documentada estejam presentes, a meningite é improvável no período imediato ao nascimento. Contudo, estudos têm registrado culturas de LCS positivas com hemocultura negativas simultâneas em neonatos assintomáticos. O problema tem sido posteriormente complicado pelo uso atual difundido de antibióticos intraparto maternos. Consequentemente, dadas as ramificações do insucesso em diagnosticar ou apenas parcialmente tratar um caso de meningite, a cultura de LCS é uma parte rotineira da avaliação para sepse no recém-nascido em muitas clínicas, e, se o bebê não puder aguentar uma punção lombar, as doses de antibiótico para meningite devem ser usadas. Urocultura, uma parte rotineira da avaliação para sepse para a doença de início tardio, raramente é útil nos primeiros dias de vida.

Deve-se continuar com os antibióticos que fornecem cobertura de amplo espectro, geralmente a ampicilina e a gentamicina nos primeiros dias de vida por 48 a 72 horas, dependendo dos resultados de todas as culturas que foram mandadas para análise. A vancomicina e a gentamicina são muitas vezes usadas

contra infecções hospitalares. Se a bacteremia é documentada por uma hemocultura positiva ou fortemente suspeitada com base na condição clínica ou nos achados laboratoriais, deve-se prosseguir com os antibióticos por 7 a 10 dias. Os antibióticos IV geralmente prosseguem por um mínimo de duas semanas para meningite de Gram-positivo e três semanas para meningite de Gram-negativo.

Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) desenvolveu em 1996 orientações que recomendam o rastreamento para colonização pelo GBS em 35 a 37 semanas de gestação. Recomendou-se que as mulheres colonizadas e aquelas com outros fatores de risco recebam terapia por antibiótico intraparto começando no mínimo em 4 horas antes do parto. A incidência de sepse por GBS de início precoce foi reduzida em 65% em comunidades que adotaram as orientações dos CDC para prevenção de GBS. No momento, nenhuma evidência sugere um aumento na incidência de sepse de início precoce não associada ao GBS com adoção das orientações, como tinha sido temido.

B. Conjuntivite

A infecção da conjuntiva pode ocorrer nas primeiras semanas de vida. A profilaxia com creme oftálmico de eritromicina a 0,5% imediatamente após o parto é agora padrão no cuidado com o recém-nascido. A conjuntivite geralmente se apresenta com vermelhidão da conjuntiva e secreção no olho, em geral de forma bilateral, na primeira semana de vida. O eritema da conjuntiva ajuda a diferenciar conjuntivite de obstrução do canal lacrimal, uma causa comum de secreção ocular.

A *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae* são as causas mais notáveis de conjuntivite neonatal. O tratamento materno de ambas as infecções durante a gravidez reduz o risco de infecção no neonato. A conjuntivite gonocócica produz uma secreção purulenta e pode causar sérias complicações, incluindo cegueira. A coloração de Gram e a cultura da secreção devem ser feitas se houver qualquer suspeita de infecção, para determinar a terapia adequada. É importante reconhecer que o bebê com conjuntivite por *Chlamydia* pode ter ou pode desenvolver pneumonia por *Chlamydia*. A pneumonia por *Chlamydia* comumente se apresenta nas primeiras seis semanas de vida com taquipneia e tosse. O bebê com conjuntivite gonocócica deve receber sete dias de tratamento IV ou intramuscular com cefalosporina de terceira geração, como ceftriaxona. A conjuntivite por *Chlamydia* é tratada com eritromicina oral durante 14 dias.

C. Infecção viral

Uma série de infecções virais pode causar doença no recém-nascido. A infecção pode ser contraída *in utero* ou no momento do parto. As titulações de anticorpos e as culturas devem ser mandadas quando houver suspeita de infecção viral congênita. Uma série de vírus (incluindo citomegalovírus [CMV], varicela e parvovírus) e parasitas como *Toxoplasma gondii* está associada com a infecção congênita, e a apresentação no nascimento varia significativamente, dependendo da causa. As infecções por herpes-vírus e enterovírus podem se apresentar agudamente com insuficiência e/ou choque respiratório. A hepatite e a coagulopatia são muitas vezes observadas nos neonatos com sepse viral,

mesmo mais cedo no processo da doença, antes que haja sequer suspeita de dano ao órgão final, e devem levantar suspeita sobre a possibilidade de um processo viral. Não há história materna de vírus herpes simples (HSV) na maioria dos neonatos diagnosticados com sepse por HSV ou encefalite. O aciclovir é usado para tratar de vírus de herpes como HSV e varicela.

No nascimento, a transmissão da mãe para o bebê é uma das maneiras mais eficientes do vírus da hepatite B (HBV). Oitenta a 90% das crianças nascidas de mães que são positivas para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e para o antígeno-e da hepatite B (HBeAg) ficarão infectadas, e 90% daqueles bebês se tornarão portadores crônicos de HBV. A transmissão cai para menos de 25% se o HBeAg for negativo e para 12% se o anti-HBe estiver presente. Bebês nascidos de mães HBsAg positivas devem receber imunoglobulina para hepatite B (HBIG) e vacina para hepatite B em 12 horas do parto. Se a condição da mãe for desconhecida no momento do parto, o recém-nascido deve receber a vacina em 12 horas de vida. Se o recém-nascido pesar mais do que 2 kg, o HBIG pode ser adiado por até sete dias para permitir a determinação da condição da mãe, de acordo com as recomendações do *Red Book* da AAP. Contudo, devido a resposta imune menos confiável à vacina no hospedeiro pré-termo, o HBIG não deve ser adiado em pacientes que pesam menos de 2 kg. A profilaxia pós-exposição adequada no recém-nascido tem se mostrado positiva na prevenção da transmissão em 95% das exposições.

A infecção perinatal com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é agora responsável por quase todas as novas infecções em pré-adolescentes nos Estados Unidos. O risco de transmissão perinatal se uma mãe HIV-positiva não receber terapia antirretroviral durante a gravidez é de 13 a 39%. Um ensaio de zidovudina durante a gravidez e o parto, com o prosseguimento do tratamento para o recém-nascido durante seis semanas após o parto, mostrou uma redução na transmissão maior que 60%. Recomenda-se atualmente que as mulheres HIV-positivas recebam profilaxia com zidovudina, além das recomendações-padrão atuais para a terapia antirretroviral para todos os pacientes HIV-positivos. A profilaxia/tratamento com zidovudina do recém-nascido deve ser iniciada, e a análise do DNA da reação em cadeia da polimerase para HIV, enviada quando a exposição *in utero* ao HIV é reconhecida antes dos sete dias de vida.

► Bebê de mãe diabética

Nos Estados Unidos, nascem a cada ano de 50.000 a 100.000 bebês de mães diabéticas. O bebê de uma mãe diabética (BMD) corre risco aumentado de malformações congênitas, macrosomia, lesão no nascimento e uma série de complicações pós-natais como SDRA, policitemia e hipoglicemia. Com a melhora no monitoramento obstétrico e no cuidado neonatal, a mortalidade perinatal tem diminuído significativamente nas últimas décadas. Com as diminuições das perdas de natimortalidade, asfixia perinatal e SDRA, as malformações congênitas representam agora a causa simples mais importante de mortalidade e morbidade grave perinatal nos BMD.

Estudos têm mostrado que os BMD têm um aumento de 2 a 8 vezes no risco de malformação estrutural comparado com

bebês nascidos de mães não diabéticas. As malformações mais comuns nos BMD são defeitos do tubo neural, DCC, anomalias renais e anormalidades do trato geniturinário. A patogênese exata das malformações é obscura, mas vários mecanismos têm sido propostos, incluindo níveis alterados de ácido araquidônico e/ou *myo*-inositol, dano aos radicais livres e expressão de gene alterado. O risco de malformações estruturais tem sido claramente mostrado correlacionando-se com o controle glicêmico insatisfatório no primeiro trimestre. Consequentemente, o rígido controle dos níveis de glicose deve começar antes da concepção, de modo a diminuir o risco de malformações estruturais.

As alterações metabólicas vistas nos BMD estão mais de perto associadas com o controle glicêmico posterior na gravidez. Os níveis de glicose materna elevados resultam em níveis de glicose fetal elevados que produzem hiperinsulinismo no feto. A insulina é um fator de crescimento, e a exposição anormal à insulina resulta em macrosomia fetal. Após o parto, o estado hiperinsulinêmico persiste, mas não há mais um suprimento contínuo de glicose sobre a placenta; o recém-nascido está, assim, em risco de hipoglicemia. Os BMD devem ser monitorados de perto após o nascimento para garantir que as necessidades de glicose sejam satisfeitas. A hipoglicemia grave e/ou prolongada pode causar lesão significativa para o cérebro em desenvolvimento. O controle deficiente da glicose durante o segundo e terceiro trimestres está associado com um aumento no risco de macrosomia e hipoglicemia neonatal. Outros desarranjos metabólicos observados nos BMD são hipocalcemia e hipomagnesemia.

Os BMD correm risco aumentado de SDRA. A produção de surfactante ocorre mais tarde que o normal em gestações diabéticas. A policitemia também ocorre em uma taxa mais alta. Um volume de hemácias maior, por sua vez, aumenta o risco de hiperbilirrubinemia. A hiperglicemia e a hiperinsulinemia resultante no feto geram um estado catabólico, causando consumo de oxigênio. A eritropoiese é tida como uma resposta à hipoxia fetal.

A miocardiopatia hipertrófica assimétrica é um achado frequente nos BMD. A miocardiopatia pode ser assintomática, aparente apenas como cardiomegalia na RT, ou pode ser clinicamente significativa, em geral como resultado da obstrução de via de saída do ventrículo esquerdo e/ou enchimento ventricular pobre e débito cardíaco relacionado à hipertrofia do septo ventricular. A hipertrofia do músculo cardíaco se resolve com o passar do tempo, e o único tratamento indicado é o cuidado de suporte.

► Restrição do crescimento intrauterino

A restrição do crescimento intrauterino (RCIU) descreve um padrão de crescimento fetal anormal e reduzido que é identificado pelos exames de ultrassonografia pré-natais. A restrição de crescimento é classificada como assimétrica se a circunferência da cabeça, usada como marcador para o crescimento cerebral, for poupada. A RCIU se refere ao crescimento *in utero*, e os recém-nascidos com RCIU podem ou não ser pequenos para a idade gestacional (PIG) (a definição de PIG varia, mas historicamente ela tem sido definida como menos do que o 10º percentil para

a idade gestacional no nascimento). A RCIU pode resultar de uma gama de processos que podem se originar com o feto (anormalidades cromossômicas, sexo fetal, hereditariedade genética, infecção por TORCH), com a placenta (implantação anormal ou inserção velamentosa do cordão, pré-eclâmpsia, insuficiência placentária) ou com a mãe (doença crônica como diabetes, lúpus eritematoso sistêmico ou doença cardíaca cianótica; tabagismo; anatomia uterina anormal; baixo ganho de peso na gravidez). A etiologia da RCIU em aproximadamente 40% dos pacientes nunca é determinada. Estudos de CMV e toxoplasmose às vezes são enviados para recém-nascidos afetados para determinar uma causa infecciosa. Contudo, devido ao número de casos idiopáticos de RCIU, tem-se questionado a utilidade de enviar essas culturas para bebês sem exame físico ou achados de estudos de imagem sugestivos de infecção congênita. O manejo pré-natal do feto com RCIU é impactado pelo aumento no risco de morte intrauterina e asfixia perinatal com a RCIU, mas também requer que se considere o fato de que a idade gestacional no nascimento é ainda um importante determinante do desfecho no bebê prematuro com restrição de crescimento. Atualmente há um grande interesse na conexão entre baixo peso no nascimento e o desenvolvimento de diabetes do tipo 2, hipertensão e doença coronariana na idade adulta.

► O bebê dismórfico

É estimado que 2% de todos os recém-nascidos têm uma malformação congênita grave. Os avanços no cuidado pré-natal não permitem o diagnóstico inicial de muitos defeitos ou doenças congênitas no nascimento, mas muitos ainda são difíceis ou impossíveis de detectar *in utero*. Os aspectos dismórficos e as anormalidades estruturais podem ser imediatamente aparentes, ou podem ser sutis e identificadas apenas com uma inspeção detalhada. Todo recém-nascido deve ser submetido a um exame minucioso para identificar aspectos sugestivos de patologia subjacente, anormalidades genéticas, síndromes ou distúrbios específicos.

A transferência do recém-nascido a um centro especializado onde uma avaliação de um geneticista clínico ou dismorfologista pode ser conduzida pode ser justificada se anormalidades significativas estiverem presentes. O progresso notável em nossa compreensão da genética humana nas últimas décadas tem aumentado acentuadamente a capacidade de identificar defeitos genéticos responsáveis por inúmeras doenças e síndromes. Além disso, a cada ano, aprende-se mais sobre numerosos distúrbios multifatoriais, melhorando as probabilidades de que os pacientes afetados sejam diagnosticados de forma correta. Um geneticista pode ajudar a identificar os elementos pertinentes da família, da exposição e da história pré-natal e direcionar uma avaliação radiológica e citogenética detalhada, porém direcionada para o recém-nascido. É preferível evitar tirar conclusões sobre o diagnóstico (i.e., uma síndrome ou sequência em particular) até que uma avaliação completa tenha sido feita. O impacto emocional de um defeito ou síndrome insuspeita sobre os novos pais não deve ser ignorado e a desinformação pode somente interromper o processo de aceitação (Quadro 22-1).

Quadro 22-1 Elementos de aconselhamento para defeitos de desenvolvimento

Descrição das anomalias presentes
Causa da condição (se conhecida)
Indicação do prognóstico
Discussão das opções imediatas
Medidas terapêuticas que podem ser necessárias
Potencial para recorrência
Modo de hereditariedade (se conhecido)
Complicações tardias a serem esperadas
Em casos de morte, os achados da necropsia
Resposta detalhada às questões
Provisões de suporte emocional familiar

Modificado e reproduzido, com permissão, de Pernoll ML, King CR, Prescott GH. Genetics in obstetrics and gynecology. In: Wynn RM (ed). *Obstetrics and Gynecology Annual*. 1980. Vol. 9. New York, NY: Appleton-Century-Crofts; 1980, p. 31.

Allan WC, Sobel DB. Neonatal intensive care neurology. *Semin Pediatr Neurol* 2004;11:119-128. PMID: 15259865.

American Academy of Pediatrics. *AAP 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26TH ed. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics; 2003.

Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, et al. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B Streptococcal prevention. *Pediatrics* 2001;108:1094-1098. PMID: 11694686.

Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;111:529-534. PMID: 12613322.

Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005;147:192-196. PMID: 16126048.

Boloker J, Bateman DA, Wung JT, et al. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnia/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002;37:357-366. PMID: 11877648.

Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. <http://www.cdc.gov/nchs/>. Accessed May 2010.

Cifuentes J, Bronstein J, Phibbs CS, et al. Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. *Pediatrics* 2002;109:745-751. PMID: 19986431.

Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000;342:469. PMID: 10675427.

Dempsey EM, Barrington KJ. Short and long term outcomes following partial Exchange transfusion in the polycythemic newborn: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F2-F6. PMID: 16174666.

Heller G, Richardson DK, Schnell R, et al. Are we regionalized enough? Early-neonatal deaths in low-risk births by the size of delivery units in Hesse, Germany 1990-1998. *Int J Epidemiol* 2002;31:1061. PMID: 12435785.

Khan N, Khazzi S. Yield and costs of screening growth-related infants for TORCH infections. *Am J Perinatol* 2000;17:131-135. PMID: 11012137.

Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:457-458. PMID: 15085028.

Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115:1-4. PMID: 15629973.

Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, et al. Annual summary of vital statistics - 2003. *Pediatrics* 2005;115:619-634. PMID: 15741364.

Ment LR, Bada HS, Barnes P. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;58:1276-1738. PMID: 12084869.

Patole S. Prevention of necrotizing enterocolitis: year 2004 and beyond. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:69-80. PMID: 15804791.

Patole S, de Klerk N. Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F147-F151. PMID: 157240639.

Polin RA, Sahni R. Newer experience with CPAP. *Semin Neonatol* 2002;7:379-389. PMID: 12464500.

Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-1972. PMID: 11430325.

Toby Study Group. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2008;8:17. PMID: 18447921.

Tsao K, Lally KP. Surgical management of the newborn with congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:46-54. PMID: 20924869.

Van Meurs K. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr* 2004;145:312-316. PMID: 15343181.

Wunsch H, Mapstone J, Takala J. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for the treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and Cochrane analysis. *Anesth Analg* 2005;100:1765-1771. PMID: 15920211.

23

Intensivismo em obstetrícia

Nathan S. Fox, MD
Johanna Weiss Goldberg, MD
Ramada S. Smith, MD

A medicina intensiva tem cada vez mais se tornado uma área de interesse para o obstetra-ginecologista. As complicações da gravidez como choque, tromboembolismo, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e distúrbios de coagulação podem causar significativa morbidade. Além disso, a abordagem a estes pacientes pode ser influenciada por uma variedade de mudanças fisiológicas que são inerentes à gravidez. Este capítulo fornece uma abordagem básica a alguns dos problemas clínicos comuns que muitas vezes requerem cuidado multidisciplinar complexo e conhecimento do monitoramento hemodinâmico invasivo.

CATETERIZAÇÃO DA ARTÉRIA PULMONAR

O cateter da artéria pulmonar de fluxo direcionado tem sido um importante acréscimo ao equipamento do médico devido a sua aplicabilidade a uma ampla gama de distúrbios cardiorrespiratórios. O cateter permite a medida simultânea da pressão venosa central (PVC), pressão da artéria pulmonar (PAP), pressão da artéria pulmonar ocluída (PAOP), débito cardíaco e saturação de oxigênio venoso mista. O cateter da artéria pulmonar é um cateter de policloreto de vinila de triplo lúmen 7F com um balão e um sensor de débito cardíaco de termodiluição na ponta. A porta distal é usada para medir a PAP quando o balão está desinflado e medir a PAOP quando inflado. Um lúmen proximal está presente a 30 cm da ponta do balão; isto pode ser usado para monitorar a PVC e para administrar líquidos e fármacos. As duas portas podem ser usadas para colher sangue. Os cateteres oximétricos também possuem duas fibras óticas que permitem a contínua medição da saturação de oxigênio venoso mista por meio da espectrofotometria por reflexão.

► Técnica de inserção

Um cateter de calibre 16 é usado para ter acesso às veias jugular e subclávia interna (Fig. 23-1). Os marcadores anatômicos pertinentes para a abordagem da veia jugular interna são mostrados na Figura 23-2. Um fio-guia é então introduzido à veia por meio do cateter e a bainha do cateter de calibre 16 é removida. Um

cateter de artéria pulmonar é inserido sobre o fio guia e este é removido. As portas das artérias pulmonar e venosa central são conectadas a um transdutor de pressão, de modo que os formatos de onda características das várias câmaras cardíacas possam ser identificadas à medida que o cateter avança (Fig. 23-3). Quando o cateter se encontra na veia cava superior, o balão é inflado com 1 a 5 mL de ar e o cateter é avançado em direção da artéria pulmonar principal. O Quadro 23-1 mostra a distância média em centímetros que o cateter deve ser avançado a partir de vários sítios de inserção. A partir da artéria pulmonar principal, o fluxo de sangue move o cateter para um ramo da artéria pulmonar, onde ele oclui e registra a PAOP.

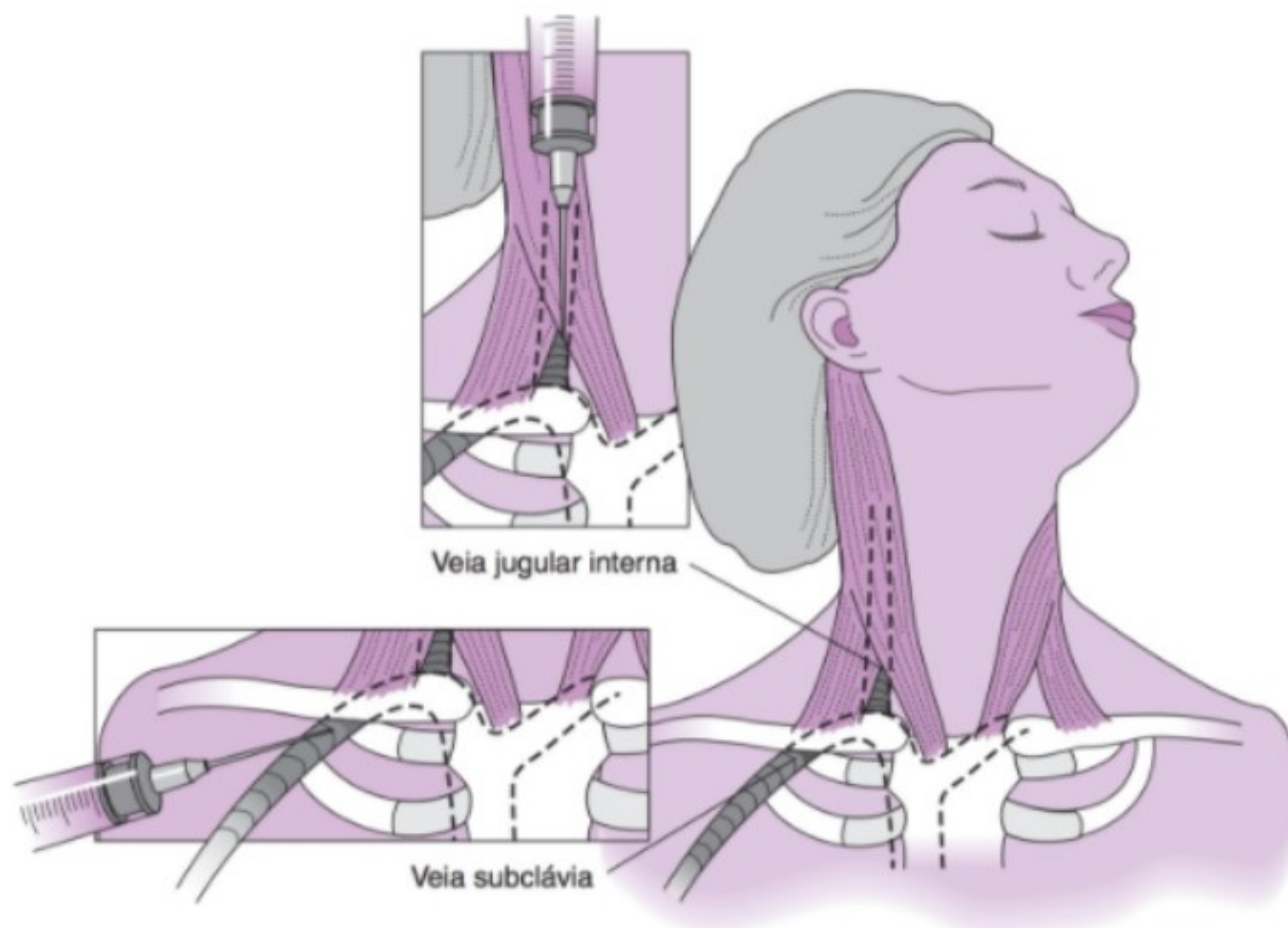
Os critérios para a verificação da PAOP verdadeira incluem (1) confirmação por raio X da colocação de cateter, (2) configuração dos formatos de onda atrial esquerda característica, (3) PAOP média mais baixa que a PAP média, (4) variação respiratória demonstrada pela flutuação da linha de base da forma de onda da PAOP com inspiração e expiração e (5) amostras sanguíneas mostrando tensão de oxigênio mais alta e tensão de CO₂ mais baixa do que o sangue arterial.

Após a deflação do balão, a forma de onda da artéria pulmonar deve novamente ser visualizada. Cateteres de fibra óptica permitem a verificação da PAOP mostrando um aumento súbito na saturação venosa mista de 95% ou maior.

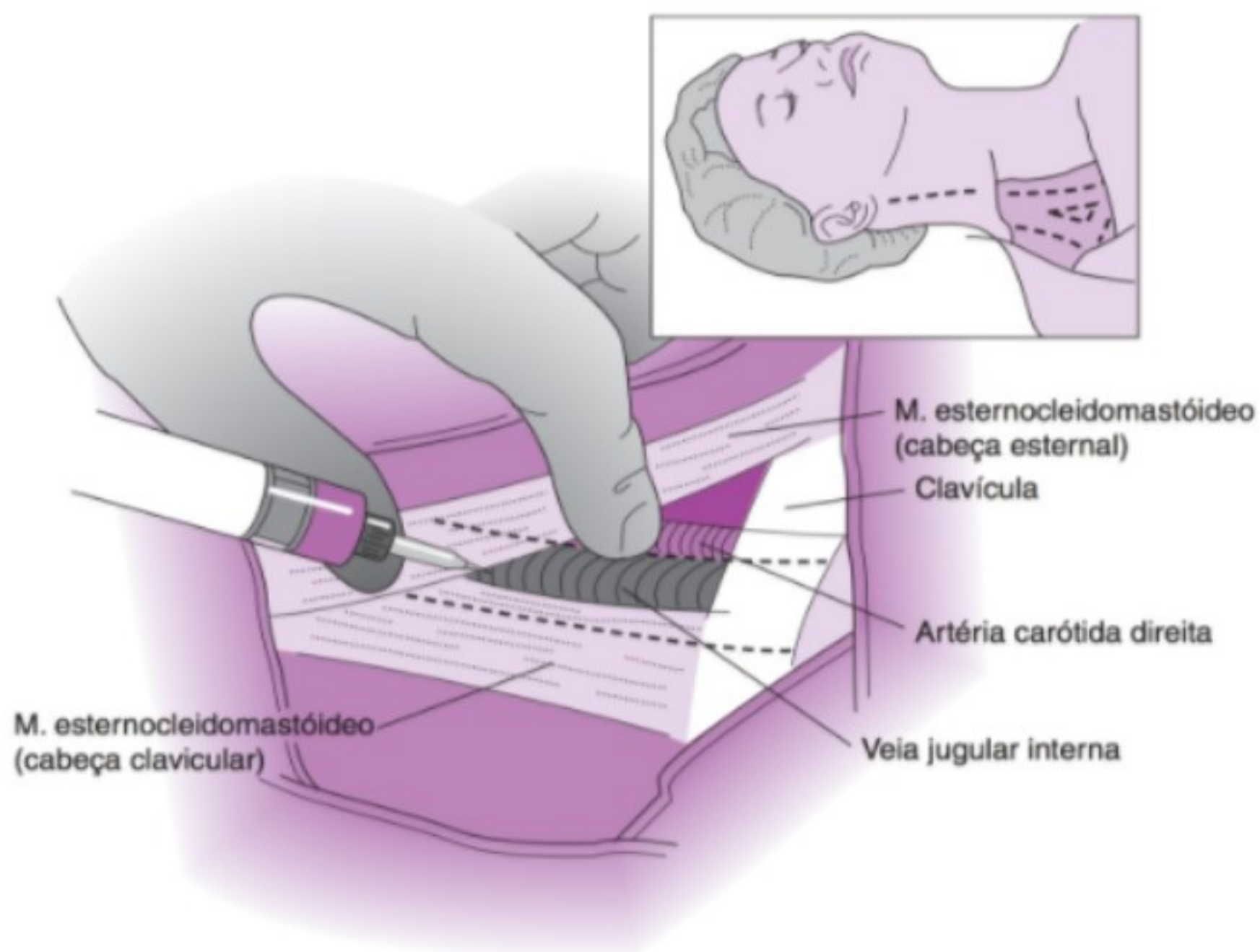
► Indicações para o monitoramento invasivo

De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists, o monitoramento hemodinâmico invasivo pode fornecer a informação geral para condições críticas durante a gravidez tais como:

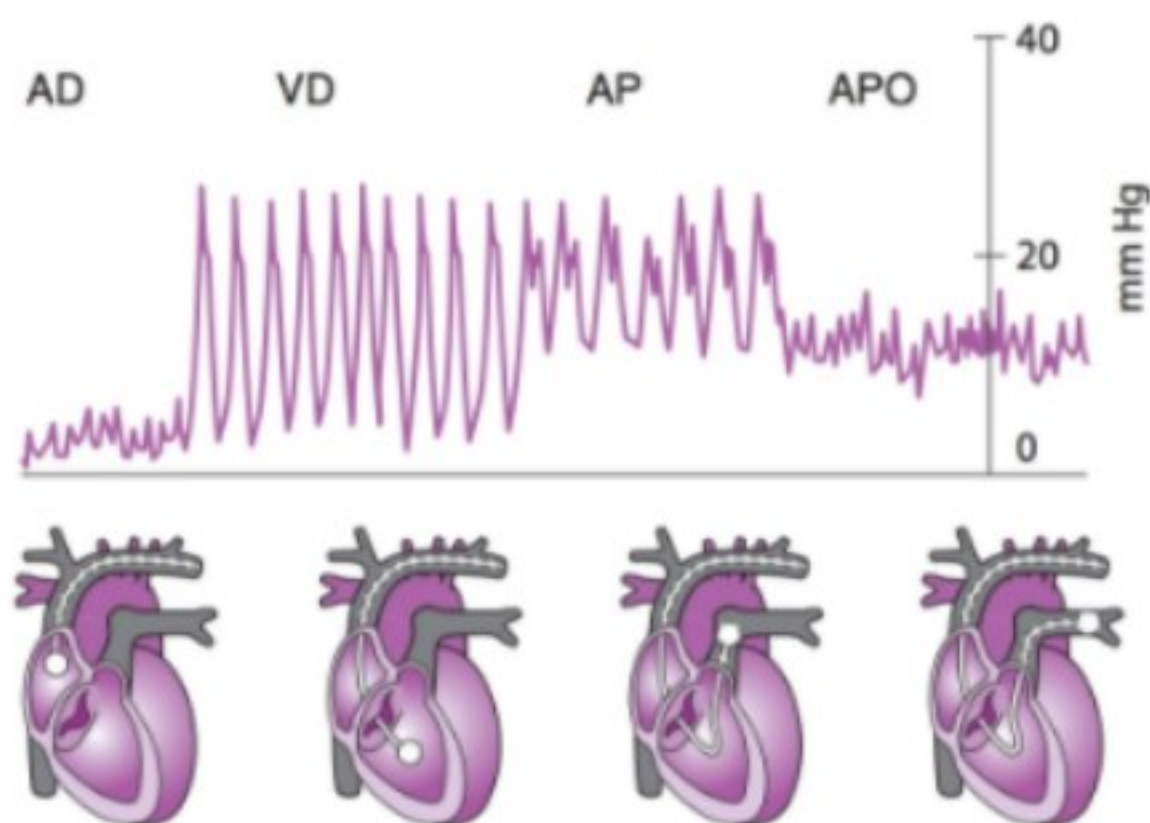
- Choque (séptico, hemorrágico, cardiogênico, sem explicação)
- Edema pulmonar (p.ex., hipertensão arterial gestacional importante [HAG], insuficiência cardíaca congestiva [ICC], sem explicação ou refratária).
- HAG persistente com oligúria persistente que não responde à provocação de líquido.
- SDRA.
- Doença cardíaca grave.



▲ **Figura 23-1** Comparação dos sítios de acesso da veia jugular interna e veia subclávia direita para a cateterização cardíaca direita.



▲ **Figura 23-2** Importantes marcadores anatômicos associados com a abordagem da veia jugular interna para a cateterização cardíaca direita.



▲ **Figura 23-3** Mudanças nos formatos de onda observadas durante a colocação de um cateter da artéria pulmonar. AD, átrio direito; VD, ventrículo direito; AP, artéria pulmonar; APO, artéria pulmonar ocluída (Reproduzida, com permissão, de Rosenthal MH. Intrapartum intensive care management of the cardiac patient. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:796).

▶ Parâmetros hemodinâmicos disponíveis com a cateterização da artéria pulmonar

Durante o período diastólico do ciclo cardíaco, o ventrículo esquerdo, o átrio esquerdo e o leito vascular pulmonar se tornam essencialmente uma câmara comum (Fig. 23-4). No sistema cardiovascular normal, a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE), a pressão atrial esquerda e a PAOP são essencialmente intercambiáveis. Pode ocorrer uma disparidade entre PAOP e PDFVE quando a PDFVE é maior do que 15 mmHg; contudo, para propósitos clínicos, a PDFVE fornece um índice razoavelmente preciso da PDFVE, em especial se a onda "a" (causada por transmissão retrógrada da contração atrial esquerda) puder ser identificada no traçado de oclusão. As relações descritas anteriormente podem ser substancialmente alteradas pela doença valvular aórtica ou mitral.

Quadro 23-1 Distância do átrio direito de vários sítios de inserção na cateterização da artéria pulmonar

Veia	Distância para o átrio direito ¹ (cm)
Jugular interna	15
Subclávia	15
Antecubital direita	40
Antecubital esquerda	50
Femoral	30

¹ Distância do átrio direito para a artéria pulmonar é de 8 a 15 cm.

A. Débito cardíaco

O dispositivo de sensibilidade térmica na extremidade de um cateter de artéria pulmonar permite uma rápida determinação do débito cardíaco por meio do método de termodiluição. Cinco mililitros de dextrose a 5% na água são injetados por meio da porta venosa central a uma distância constante da ponta do termistor. O uso desta solução em temperatura ambiente pode minimizar as fontes de erro potenciais associadas às medidas de temperatura imprecisas e ao aquecimento do cateter. A mudança na temperatura da artéria pulmonar é detectada pelo termistor. O débito cardíaco é inversamente proporcional à queda na temperatura e é computado por métodos de planímetro ou computadorizados. A média de três valores dentro de 10% um do outro é geralmente utilizada para calcular o débito cardíaco.

B. Resistência vascular periférica

A resistência vascular periférica (RVP) representa a resistência total ao fluxo contínuo de sangue por meio da árvore vascular corporal. A RVP é calculada da seguinte forma:

$$RVP = \frac{[(PAM - PVC)] \times 80}{CO}$$

Durante a gravidez, este parâmetro geralmente situa-se na variação de 800 a 1.200 dinas · s · cm⁻⁵. Dependendo da condição clínica, uma redução ou um aumento na RVP pode ser desejável na presença de pressão arterial normal (p.ex., choque séptico), na qual uma RVP extremamente baixa pode ser observada apesar da pressão arterial normal ou baixa. De modo a manter a perfusão de órgão vital, a terapia por vasopressor pode ser indicada para aumentar a RVP.

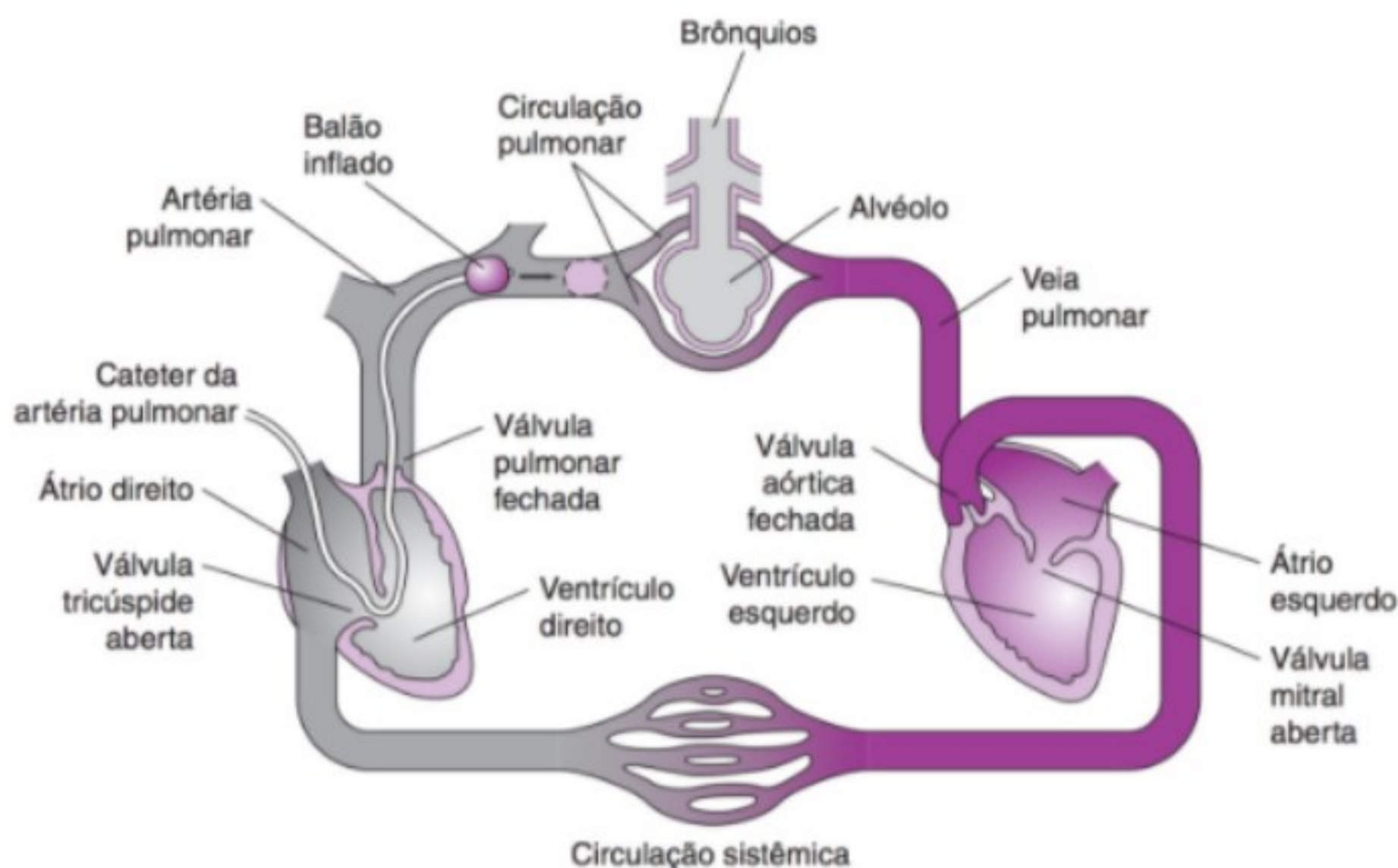
C. Pressão da artéria pulmonar ocluída

A PAOP fornece uma importante informação sobre os dois parâmetros básicos da função cardiopulmonar: (1) pressão venosa pulmonar, que é um importante determinante da congestão pulmonar; e (2) as pressões de enchimento ventricular esquerdo e atrial esquerdo, das quais as curvas de função ventricular podem ser construídas.

A pressão da artéria pulmonar ocluída pode ser avaliada com segurança pelo monitoramento de PVC apenas na ausência de disfunção significativa do miocárdio. A medida de PAOP tem determinadas desvantagens sobre a medida de PVC isolada. Pode-se observar uma disparidade entre a função ventricular direita e esquerda em condições como infarto do miocárdio, doença valvular, sepse e HAG. Sob estas circunstâncias, o manejo de fluidoterapia baseado na PVC isolada poderia apresentar efeitos adversos. Além disso, o débito cardíaco e a tensão de oxigênio venoso mista não podem ser determinados com um cateter PVC simples.

D. Curvas da função vascular

A performance do miocárdio é mais bem interpretada em termos de curvas de função ventricular esquerda (i.e., relação de Frank-Starling). O débito cardíaco e a PAOP são usados para



▲ **Figura 23-4** Pressão da artéria pulmonar ocluída na diástole (ventrículos relaxados).

montar a curva da função ventricular traçando o índice de trabalho ventricular contra a pressão arterial média ou pressão diastólica final do ventrículo (geralmente a PAOP). O índice de trabalho ventricular esquerdo é calculado com a seguinte fórmula:

$$\text{ITVE} = \text{IVS} \times (\text{PAM} - \text{PAOP}) \times 0,0136$$

(ITVE = índice de trabalho ventricular esquerdo [g-m/m²]; IVS = índice de volume sistólico [mL/batida/m²]; PAM = pressão arterial média [mmHg]; PAOP = pressão da artéria pulmonar ocluída [mmHg]).

As curvas da função ventricular fornecem um índice útil da condição cardiovascular para orientar a farmacoterapia vasoativa e inotrópica. A avaliação da contratilidade do miocárdio por meio das curvas de função ventricular permite a obtenção das pressões de enchimento ideais e índice de volume sistólico em pacientes extremamente doentes. Os efeitos da terapia (p.ex., diuréticos, agentes anti-hipertensivos ou expansores de volume) podem ser avaliados com base na performance. Sob condições normais, um pequeno aumento na pressão de enchimento é acompanhado por um rápido aumento no volume sistólico. Condições desfavoráveis como hipoxia e depressão miocárdica produzem um deslocamento na curva para a direita e para baixo de modo que os índices de volume mais baixos são observados em pressões de enchimento mais altas.

E. Saturação de oxigênio venoso misto

A saturação de oxigênio venoso misto (SvO₂) reflete a capacidade corporal de fornecer oxigenação tecidual adequada. Este parâmetro é afetado pelo débito cardíaco, pela concentração de hemoglobina, pela saturação de oxigênio arterial e pelo consumo

de oxigênio tecidual. Uma SvO₂ de 60 a 80% geralmente indica entrega e demanda normais de oxigênio com perfusão tecidual adequada. Uma SvO₂ maior do que 80% reflete aumento na entrega de oxigênio e diminuição na utilização de oxigênio. Esta situação pode ser observada em pacientes com hipotermia ou sepse que estão recebendo suplementação de oxigênio. Uma SvO₂ alta também fornece evidência confirmatória de que o cateter da artéria pulmonar está na posição ocluída. Por fim, uma SvO₂ baixa (inferior a 60%) indica um aumento nas demandas de oxigênio com a diminuição na entrega de oxigênio devido à anemia, ao débito cardíaco baixo ou à diminuição na saturação de oxigênio arterial.

A medida de SvO₂ permite o monitoramento contínuo da reserva cardiorrespiratória, fornecendo um índice da entrega e utilização de oxigênio para o tecido. As mudanças na SvO₂ serão aparentes com a infusão de drogas vasoativas, carregamento de volume ou redução da pós-carga. Embora muitas unidades de cuidado intensivo se baseiem na medida direta do débito cardíaco isolado, este parâmetro nem sempre reflete com precisão a oxigenação tecidual. Por exemplo, o débito cardíaco normal pode não ser adequado para satisfazer o aumento nas necessidades de oxigênio na hipertermia maligna ou tempestade tireoidiana.

F. Consumo materno de oxigênio

Os resultados da saturação de oxigênio venoso misto podem ser usados com a gasometria arterial para fornecer a informação útil sobre a condição metabólica dos pacientes obstétricos extremamente doentes. O consumo materno de oxigênio em repouso aumenta de forma progressiva durante a gravidez. Ocasionalmente, precisa-se prestar atenção em particular à condição metabólica de mulheres extremamente doentes ou daquelas com

SDRA. Fatores como taquicardia ou febre, que estão associados ao aumento no consumo de oxigênio, devem ser minimizados sob estas circunstâncias.

A relação de Fick:

$$CO = \frac{VO_2}{\text{dif. de } AvO_2} \times 100$$

fornece um método para calcular o consumo de oxigênio (VO₂) se o débito cardíaco (CO) e a diferença na concentração do oxigênio arteriovenoso sistêmico (AvO₂) são conhecidos. A diferença de AvO₂ pode ser calculada pela subtração do conteúdo de oxigênio do sangue venoso misto dessaturado daquele do sangue arterial que passa por meio do cateter de artéria pulmonar. Por exemplo, um paciente com débito cardíaco menos a diferença de AvO₂ de 5 mL tem um consumo de oxigênio (VO₂) de 300 mL.

$$\begin{aligned} 6.000 \text{ mL min}^{-1} \times 5 \text{ mL por } 100 \text{ mL de sangue} \\ VO_{2\ 100} = 300 \text{ mL min}^{-1} \end{aligned}$$

Uma compreensão destas relações permitirá que o médico entenda melhor como usar as variáveis fisiológicas para interpretar a condição hemodinâmica e pulmonar de pacientes extremamente doentes.

G. Pressão coloidosmótica

A pressão oncótica coloidosmótica plasmática (POC) é outra medida que pode ser útil no cuidado intensivo (Quadro 23-2). A POC plasmática é a pressão exercida por determinadas proteínas plasmáticas que retêm líquido no espaço intravascular. A albumina é responsável por 75% da pressão oncótica de plasma, com o restante sendo proveniente da globulina e do fibrinogênio. Foi demonstrado em cães que a redução iatrogênica nas proteínas plasmáticas resultou em edema pulmonar com apenas mínimos aumentos na pressão atrial esquerda. Estudos subsequentes em humanos identificaram casos de edema pulmonar nos quais a PAOP normal ou levemente elevada estava presente. A partir destes estudos, o importante conceito de um gradiente POC-PAOP evoluiu. Parece que quando o gradiente POC-PAOP é menor que 4 mmHg, a probabilidade de edema pulmonar aumenta, embora nem todos os pacientes com diminuição

no gradiente desenvolverão edema pulmonar. A determinação de POC e sua relação com a PAOP pode desempenhar um papel crucial na detecção de pacientes com probabilidade de desenvolver edema pulmonar em vista das pressões de enchimento de lado esquerdo normais.

Estudos com gestantes têm demonstrado que pacientes com determinadas condições nas quais o risco de edema pulmonar é acentuadamente aumentado tendem a ter POC diminuída (p.ex., choque hipovolêmico, HAG grave, terapia tocolítica prolongada e edema pulmonar franco).

► Complicações

A complicação mais comum associada com a colocação de cateter da artéria pulmonar é a arritmia. As complicações mais sérias também incluem infarto pulmonar, tromboembolismo, ruptura de balão com embolia de ar, ruptura da artéria ou valva pulmonar, formação de nó no cateter, infecção, punção arterial, tromboembolismo, pneumotórax e hemorragia pulmonar. O Quadro 23-3 resume as taxas de complicação para a cateterização da artéria pulmonar.

A. Arritmia

As contrações ventriculares prematuras podem transitoriamente ocorrer à medida que a extremidade do cateter entra no ventrículo direito. Contudo, elas geralmente se resolvem após o avanço do cateter na artéria pulmonar. Se a arritmia for refratária à lidocaína, 50 a 100 mg administrados intravenosamente, o cateter deve ser retirado das câmaras cardíacas.

Quadro 23-2 Pressão oncótica coloide sérica durante a gravidez

	Normotensa (mmHg)	Hipertensa (mmHg)
Anteparto (termo)	22,4 ± 0,5	17,9 ± 0,7
Pós-parto (primeiras 24 horas)	15,4 ± 2,1	13,7 ± 0,5

Quadro 23-3 Complicações da cateterização da artéria pulmonar

Complicação	Incidência (%)
Contrações ventriculares prematuras	15-27
Punção arterial	8
Celulite superficial	3
Tromboembolismo	?
Pneumotórax	1-2
Ruptura de balão	< 1
Infarto/isquemia pulmonar	1-7
Ruptura da artéria pulmonar	< 1
Formação de nó no cateter	< 1
Sepse relacionada ao cateter	1

Reproduzido, com permissão, de Hankins GDV, Cunningham FG. Severe preeclampsia and eclampsia: Controversies in management. *Williams Obstetrics* 1991;18 (Supl.):11. Appleton & Lange.

B. Infarto pulmonar

O infarto pulmonar pode ocorrer quando o cateter migra distalmente e se oclui de forma espontânea por um período de tempo prolongado. Esta complicação, bem como o tromboembolismo, pode ser evitada pelo monitoramento da PAOP em intervalos regulares e pelo uso de um sistema de fluxo heparinizado contínuo.

C. Ruptura do balão

A ruptura do balão pode ser evitada limitando o número de inflações de balão e inflando apenas um no menor volume necessário. A inflação do balão além de 2 mL de ar é desnecessária e pode ser perigosa. Para evitar a ruptura de um ramo da artéria pulmonar, a inflação do balão deve ser imediatamente interrompida quando o traçado ocluído for visualizado.

D. Formação de nó no cateter

A formação de nó no cateter é, em geral, o resultado do avanço do cateter 10 a 15 cm mais adiante do que o necessário para atingir o ventrículo ou a artéria pulmonar direita. A retirada do cateter enquanto o balão ainda está inflado pode causar ruptura da tricúspide ou rompimentos das cordas tendíneas.

E. Infecção e flebite

A infecção e a flebite podem ser minimizadas usando técnica asséptica. O risco de sepse associada está relacionado com a manipulação excessiva do cateter e com a duração da cateterização.

MONITORAMENTO NÃO INVASIVO PARA PACIENTES GRAVEMENTE DOENTES

A oximetria de pulso é uma ferramenta simples que pode ser usada com monitoramento invasivo para pacientes com comprometimento cardiovascular ou respiratório. A correlação entre oximetria de pulso e saturação sanguínea de oxigênio direta é excelente quando a saturação de oxigênio é maior que 60%. Os fatores que afetam adversamente a precisão da oximetria de pulso incluem movimento, vasoconstrição periférica, hipotensão, anemia, hipotermia, corante intravascular e possivelmente esmalte para unhas.

CHOQUE OBSTÉTRICO

O choque pode ser definido como um desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio. O defeito subjacente básico é uma significativa redução no suprimento de sangue oxigenado para os vários tecidos devido à perfusão inadequada. Na obstetrícia, esta redução muitas vezes resulta da hemorragia, da sepse ou da falha na bomba. A compensação fisiológica comum a todos os estados de choque envolve taquicardia e vasoconstrição periférica para maximizar a perfusão cerebral e cardíaca por meio do sistema nervoso simpático. A

falha destes mecanismos compensatórios levará à predominância do metabolismo anaeróbio e à acidose láctica, o que pode ser potencialmente devastador para a paciente e para o feto. O choque cardiogênico pode ser observado em gestantes com arritmias cardíacas, doença cardíaca congênita, miocardiopatia periparto e insuficiência cardíaca congestiva. Na sequência, a abordagem irá focar-se em duas das mais comuns síndromes de choque que complicam a gravidez — aquelas relacionadas com hemorragia e sepse.

CHOQUE HIPOVOLÊMICO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ História recente de perda sanguínea aguda ou diurese excessiva.
- ▶ Hipotensão, taquicardia, taquipneia e oligúria com progressão para estado mental alterado.
- ▶ Queda vertiginosa no hematócrito (se proveniente da hemorragia).

▶ Patogênese

O choque hipovolêmico é a principal causa de mortalidade materna nos Estados Unidos e está mais comumente associado à hemorragia obstétrica. O sangramento grave o suficiente para causar choque hemorrágico pode resultar de uma ampla variedade de condições incluindo gravidez ectópica rota, descolamento da placenta, placenta prévia, placenta acreta, ruptura, atonia ou inversão uterina; procedimentos cirúrgicos; lacerações obstétricas; ou produtos retidos da concepção.

Durante a gravidez normal, o volume sanguíneo se expande em aproximadamente 1.500 mL. Esta hipervolemia resulta das alterações hormonais e pode ser considerada protetora contra o sangramento periparto. Durante a hemorragia aguda, o corpo responde à perda de volume por meio de mecanismos hemodinâmicos, de alteração de volume e hormonais.

Os ajustes hemodinâmicos resultam da ativação do sistema nervoso simpático. Estas mudanças incluem vasoconstrição dos vasos de resistência arteriolar, constrição dos vasos de capacidade venosa e redistribuição do fluxo sanguíneo para longe dos órgãos periféricos para preservar o fluxo sanguíneo cerebral e cardíaco adequados.

Os ajustes no volume ocorrem de desvios de líquido extravascular para o compartimento intravascular. A taxa de recarga de plasma depende da magnitude da diminuição do volume.

Se estes mecanismos forem insuficientes para restaurar a função circulatória, ocorrerão outros efeitos compensatórios, como secreção de hormônio antidiurético (ADH), cortisol, aldosterona e catecolaminas. A epinefrina, além de causar vasoconstrição periférica, produzirá efeitos inotrópicos e cronotrópicos sobre o coração. ADH, cortisol e aldosterona ajudarão a conservar água e sal, o que pode então resultar na redução do fluxo sanguíneo para os rins e na diminuição da produção de urina.

Estes mecanismos homeostáticos servem para manter a perfusão tecidual adequada até que aproximadamente 25 a 30% do volume sanguíneo circulatório seja perdido. A perfusão e oxigenação tecidual inadequada resultarão então em metabolismo anaeróbio e em acidose láctica. Durante um período prolongado de vasoconstrição, pode haver descompensação da vasculatura periférica, levando a capilares danificados ou com vazamento. Observações de regulação de fluxo sanguíneo durante a gravidez sugerem que as artérias uterinas têm capacidade limitada de autorregular a perfusão fetoplacentária. Desse modo, o fluxo sanguíneo uteroplacentário é crucialmente dependente do débito cardíaco materno sistêmico.

► Achados clínicos

As manifestações clínicas de choque hemorrágico dependem da quantidade e da taxa de diminuição de volume. Os sinais e sintomas em posição ortostáticas podem ser mascarados pela hipervolemia da gravidez, especialmente se uma fonte de sangue não estiver evidente. Além disso, como as gestantes geralmente são jovens e saudáveis, sua capacidade de tolerar a perda sanguínea significativa é maior do que a da paciente médica típica. Portanto, elas podem sofrer perda sanguínea significativa antes de mostrarem os sinais e os sintomas do choque. A hipotensão e a taquicardia óbvias na presença de sangramento externo devem alertar o médico para a possibilidade de choque. Um exame físico cuidadoso identificará a perfusão tecidual diminuída em vários diferentes sistemas de órgãos, incluindo coração, cérebro, rins, pulmões e pele. Estado mental alterado, tontura, diaforese e frio, extremidades úmidas, bem como pulsação rápida, “fraca”, são achados comuns no choque hemorrágico significativo. Oligúria (< 30 mL/h), PVC de menos de 5 cm H₂O e PAOP de menos de 5 mmHg são todos consistentes com a diminuição significativa de volume. O monitoramento cardíaco fetal pode revelar bradicardia ou desacelerações tardias.

► Diagnóstico diferencial

O choque hipovolêmico deve ser diferenciado de outras síndromes de choque resultantes de sepse ou insuficiência cardíaca. Geralmente, há uma história de sangramento profundo. Como o choque pode afetar vários sistemas de órgãos, é essencial que sua causa subjacente seja identificada. As pacientes com choque séptico tenderão a ser febris, com contagem de leucócitos anormal associada e evidência clínica de infecção. O choque cardiogênico pode estar associado à evidência clínica e radiográfica de congestão pulmonar ou a uma história prévia de doença cardíaca.

► Complicações

Desequilíbrio de eletrólito, acidose, necrose tubular aguda, ulceração gástrica induzida por estresse, edema pulmonar e SDRA são complicações comuns associadas ao choque hemorrágico. O infarto do miocárdio é uma complicação rara na população obstétrica.

► Tratamento

O tratamento do choque hemorrágico deve ser direcionado para a reposição do volume sanguíneo e otimização da performance cardíaca. A fonte do sangramento deve ser controlada. A atonia uterina que não responde a massagem e a ocitocina pode beneficiar-se de metilergonovina (0,2 mg intramuscularmente), 15-Metil-Prostaglandina F2 α (0,25 mg intramuscularmente) ou misoprostol (1.000 mcg via retal). O sangramento persistente pode requerer ligação da artéria uterina, ligação da artéria hipogástrica ou mesmo cesariana com histerectomia. As decisões sobre reposição sanguínea e hídrica devem ser orientadas por pressões centrais e produção de urina, embora a cateterização da artéria pulmonar raramente seja necessária. Calças militares antichoque mobilizarão o sangue agrupado na parte inferior do corpo e o farão retornar para a circulação central, melhorando o débito cardíaco sistêmico e a perfusão de órgão. O oxigênio suplementar minimizará a hipoxia tecidual e a acidose fetal.

A rápida reposição de volume inicial com solução cristaloide administrada via acesso intravenoso de calibre grande é uma medida de temporização até que a reposição sanguínea seja possível. Geralmente, 1 a 2 litros de solução de lactato de Ringer pode ser administrada o mais rapidamente possível. Comparada com a solução salina normal, a composição de eletrólito da solução de lactato de Ringer se aproxima do plasma e o metabolismo do lactato para o bicarbonato fornece alguma capacidade de tamponamento para a acidose.

As orientações para a transfusão perioperatória de hemácias foram definidas pelos Institutos Nacionais de Saúde. O tratamento inicial de choque hemorrágico deve envolver substituição do volume por soluções cristaloides ou coloides que não acarretem riscos para a transmissão de doença ou reação à transfusão. O uso de transfusão perioperatória de hemácias não deve basear-se exclusivamente no dogma de “transfusão para um hematócrito acima de 30%” como o único critério porque há pouca evidência sustentando sua utilidade. A decisão sobre fazer a transfusão de hemácias também deve considerar outros fatores como idade da paciente, condição hemodinâmica, sangramento antecipado e complicações médicas ou obstétricas. Se for necessário fazer a transfusão de grandes quantidades de sangue, é importante observar e corrigir a presença de desequilíbrios eletrolíticos, distúrbio ácido-base, hipotermia e a diluição de plaquetas e fatores de coagulação, que podem requerer a transfusão de outros hemoderivados.

O risco de hepatite pós-transfusão tem diminuído acentuadamente com o teste dos hemoderivados com um ensaio para hepatite C comercialmente disponível. O teste é imunoenzimático (ELISA), qualitativo, para a detecção de anticorpos ao vírus da hepatite C (anti-HCV) no soro ou no plasma humano. O teste ELISA tem uma especificidade de 99,84% em uma população de predominância baixa. Um ensaio suplementar, o teste RIBA (*recombinant immunoblot assay*), pode ser realizado no sangue que tem um anti-HCV reativo.

O equilíbrio hídrico proveniente das infusões intravenosas ou da produção de urina deve ser meticulosamente registrado com pesagens diárias. A oligúria refratária à sobrecarga hídrica

pode ser melhorada com a adição de dopamina intravenosa em doses baixas (2 a 5 µg/kg/min) para melhorar a perfusão renal. Um diurético como a bumetanida 0,5 a 1 mg administrado via intravenosa (IV), não excedendo 10 mg/dia, deve ser considerado para pacientes com oligúria prolongada apesar das pressões arteriais pulmonares ocluídas elevadas ou normais.

Os exames de sangue devem incluir hemograma completo, eletrólitos séricos, creatinina, gasometria arterial e perfil de coagulação. O exame de urina também é importante. Uma radiografia torácica e eletrocardiograma de base também são desejáveis. Produtos da transfusão tipados e em correspondência cruzada devem estar disponíveis, provenientes do banco de sangue. Uma a duas ampolas de bicarbonato de sódio (50 a 100 mEq) podem ser administradas por via intravenosa para corrigir a acidose (pH inferior a 7,20). Hemogramas seriais frequentes podem fornecer um índice de perda sanguínea aguda. Um perfil hematológico de linha de base (tempo de protrombina [TP], tempo de trombo-plastina parcial [TTP], fibrinogênio, plaquetas) é necessário para avaliar a possibilidade de coagulopatia.

► Prognóstico

As taxas de sobrevivência materna e fetal estão diretamente relacionadas com a magnitude e a diminuição do volume com a duração do tempo que a paciente permanece em choque. Se a hemorragia for controlada e o volume intravascular for restaurado em um intervalo de tempo razoável, o prognóstico é geralmente bom na ausência de complicações associadas. Contudo, o retorno do fluxo sanguíneo fetal pode retardar a correção do fluxo materno.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Postpartum Hemorrhage*. ACOG Practice Bulletin N°. 76. Washington DC: ACOG; October 2006.

CHOQUE SÉPTICO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- História de hospitalização ou cirurgia recente.
- Infecção pélvica ou abdominal com culturas de confirmação positivas.
- Instabilidade na temperatura, confusão, hipotensão, oligúria, insuficiência cardiopulmonar.

► Patogênese

O choque séptico é um distúrbio fatal secundário à bacteremia. O American College of Obstetricians and Gynecologists define choque séptico como sepse com hipotensão apesar da ressuscitação hídrica adequada com a presença de anormalidades de perfusão incluindo (mas não limitadas a) acidose láctica

e oligúria. A incidência de bacteremia em pacientes obstétricos tem sido estimada entre 0,7 e 10%. Embora as bactérias de gram-negativo sejam geralmente responsáveis pela maioria destas infecções, o choque séptico também pode resultar da infecção com outras bactérias, fungos, protozoários ou vírus. A causa mais comum do choque séptico obstétrico é a endometrite pós-operatória (85%). Outras condições comumente associadas incluem pielonefrite anteparto, aborto séptico e corioamnionite.

A sepse pode levar à resposta inflamatória sistêmica que pode ser desencadeada não apenas por infecções, mas também por distúrbios não infecciosos, como trauma e pancreatite. Contudo, há uma forte evidência para sustentar o conceito de que a endotoxina seja responsável pela patogênese do choque séptico de gram-negativo. A *Escherichia coli* tem sido implicada em 25 a 50% dos casos de hipotensão séptica, mas uma variedade de outros organismos pode ser causadora, incluindo *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Fusobacterium*, *Clostridium* e *Bacteroides*. A teoria da endotoxina de gram-negativo não explica o choque de gram-positivo, embora uma compreensão dos mecanismos propostos servirá para exemplificar os efeitos multissistêmicos deste distúrbio.

A endotoxina é um lipossacarídeo complexo presente nas paredes celulares das bactérias de gram-negativo. O componente ativo da endotoxina, lipídeo A, é responsável pelo início da ativação dos sistemas de coagulação, fibrinólise, complemento, prostaglandina e cinina. A ativação dos sistemas de coagulação e fibrinólise pode levar à coagulopatia de consumo. A ativação complementar causa a liberação por leucócitos de mediadores que são responsáveis pelo dano ao endotélio vascular, agregação de plaqueta, intensificação da cascata de coagulação e desgranulação dos mastócitos com liberação de histamina. A histamina causará aumento na permeabilidade capilar, diminuição no volume plasmático, vasodilatação e hipotensão. A liberação de bradicinina e β-endorfina também contribui para a hipotensão sistêmica. Os estágios iniciais do choque séptico envolvem RVP baixa e débito cardíaco alto com uma diminuição relativa no volume intravascular. O choque tardio ou frio envolve subsequentemente um fator sedativo miocárdico endógeno que não estava isolado. Este fator está associado com a diminuição do débito cardíaco e RVP baixa contínua na ausência de agentes pressores. Estudos recentes sugerem que o fator de necrose tumoral (TNF) pode levar à diminuição da função miocárdica durante o choque séptico. Os monócitos e macrófagos incubados com endotoxina produzem este polipeptídeo 17-kDa em 40 minutos. A injeção direta de TNF em animais leva a várias destas mudanças vistas no choque endotóxico. Outros possíveis fatores incluem interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8, interferon gama e fator estimulador de granulócito.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O choque séptico pode ser dividido em três estágios: pré-choque, choque inicial (choque quente) e choque tardio (ou frio). No

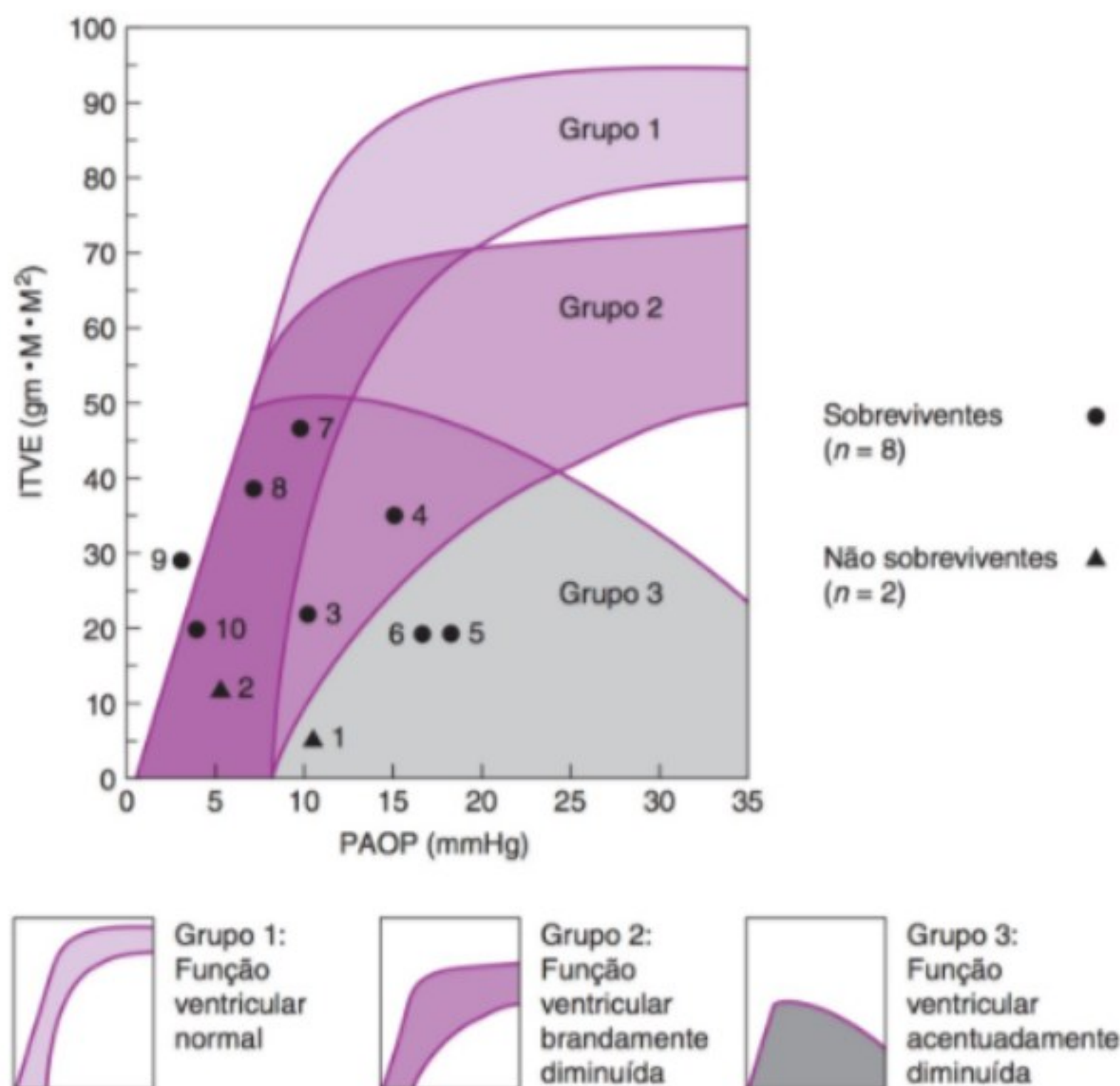
pré-choque, as pacientes se apresentam com taquipneia e alcalose respiratória (acima da alcalose respiratória branda observada na gravidez normal). A sua condição é mais bem descrita como estado hiperdinâmico moderado, com elevado débito cardíaco, diminuição da RVP e pressões arteriais normais. A resposta à terapia será maior neste estágio. O choque inicial é um estado mais hiperdinâmico. A pressão arterial cai (pressão arterial sistólica inferior a 60 mmHg) e a RVP diminui acentuadamente (inferior a 400 dinas · s · cm⁻⁵). Estado mental alterado, instabilidade na temperatura e flutuações sinusoidais na pressão arterial podem ser observados neste estágio. À medida que esta condição avança para o choque tardio, a ativação do sistema nervoso simpático com liberação de catecolaminas causará vasoconstrição intensa, que serve para desviar o sangue dos tecidos periféricos para o coração e o cérebro (choque frio). A vasoconstrição compensatória resulta em aumento do trabalho cardíaco. A acidose láctica, a perfusão coronária insatisfatória e a influência do fator de diminuição miocárdico podem também contribuir para a performance cardíaca ruim (Fig. 23-5). O feto é mais resistente aos efeitos da endotoxina do que a mãe; contudo, as alterações no fluxo uteroplacentário podem provocar a hipoxia, acidose, descolamento da placenta, hemorragia intracraniana e morte fetal.

As manifestações clínicas de choque séptico dependem dos órgãos-alvo afetados. A causa mais comum de morte em pacientes com esta condição é insuficiência respiratória secundária a SDRA.

B. Achados laboratoriais

Hemograma total, eletrólitos séricos, exame de urina, gasometria arterial de linha de base, radiografia torácica e um perfil de coagulação são estudos laboratoriais importantes no manejo destas pacientes. Os achados hematológicos podem incluir anemia significativa, trombocitopenia e leucocitose. Os eletrólitos séricos muitas vezes são anormais devido à acidose, às alterações hídricas ou à diminuição da perfusão renal. O EQU permite uma avaliação do envolvimento renal. Além das culturas de urina, culturas sanguíneas aeróbias e anaeróbias podem ser úteis para confirmar o diagnóstico e orientar a terapia por antibiótico.

As medidas de gasometria arterial e uma radiografia torácica podem facilitar a avaliação clínica da condição ventilatória e de oxigenação. Os estágios iniciais de choque séptico estarão associados com a alcalose respiratória, que posteriormente avança para acidose metabólica.



▲ **Figura 23-5** Função ventricular esquerda presente de 10 gestantes com hipotensão séptica. ITVE, índice de trabalho ventricular esquerdo; PAOP, pressão da artéria pulmonar ocluída (Reproduzida, com permissão, de Lee W, Clark SL, Cotton DB, et al. Septic shock during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:410).

Um eletrocardiograma (ECG) de base deve ser realizado para eliminar a possibilidade de infarto do miocárdio ou arritmia cardíaca. Estudos radiográficos abdominais podem ser úteis para eliminar outras fontes intrapélvicas ou intra-abdominais de sepse obstétrica (p.ex., perfuração intestinal, perfuração uterina, abscesso tubo-ovariano). A coagulação intravascular disseminada (CIVD) será identificada pela TP, pela TTP ou por níveis de fibrinogênio anormais.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras síndromes de choque hipovolêmico e cardiogênico. As causas adicionais do comprometimento cardiopulmonar agudo incluem embolia do líquido amniótico, tromboembolismo pulmonar, tamponamento cardíaco, dissecação aórtica e cetoacidose diabética. A história, o exame físico e os estudos laboratoriais em geral serão suficientes para a distinção entre estes diagnósticos.

► Complicações

Inúmeras complicações podem ocorrer com o choque séptico, dependendo dos órgãos-alvo envolvidos. À parte da SDRA, algumas das complicações mais sérias incluem insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas. A hipotensão sistêmica e a falha orgânica terminal isquêmica podem causar a insuficiência hepática ou insuficiência renal. A morte materna ou fetal é o desfecho mais temido.

► Tratamento

O manejo bem-sucedido do choque séptico obstétrico depende da identificação inicial e do tratamento agressivo focado na estabilização da paciente, na remoção das causas subjacentes da sepse, da cobertura por antibiótico de amplo espectro e do tratamento de complicações associadas. Pacientes febris com hipotensão branda que respondem rapidamente à infusão de volume isolada não requerem monitoramento invasivo. Em outros casos, o cateter de artéria pulmonar deve ser usado para orientar as manobras terapêuticas específicas a fim de otimizar a performance miocárdica e manter o débito cardíaco sistêmico e a pressão arterial. Uma abordagem hemodinâmica para estabilização de gestantes com choque séptico inclui (1) reposição de volume e hemostasia, (2) terapia inotrópica com dopamina com base das curvas da função ventricular esquerda e (3) acréscimo de vasoconstritores periféricos (adrenalina primeiro, então noradrenalina) para manter a sobrecarga (Fig. 23-6).

A. Medidas gerais

O choque séptico durante a gravidez deve ser tratado com um esquema de antibiótico de amplo espectro como ampicilina, gentamicina e clindamicina. A dose de manutenção dos aminoglicosídeos deve ser titulada em relação ao pico sérico e por meio de níveis, ou um esquema de dose em 24 horas pode ser usado. Antibióticos mais recentes como imipinem, cilastatina, vancomicina e penicilinas de espectro estendido (p.ex., ticarcilina) também estão provando serem terapias efetivas. Deve haver

uma pesquisa cuidadosa para focos infectados ou necróticos que podem resultar em bacteremia persistente, e a intervenção cirúrgica pode ser necessária. Em um estudo, 40% das pacientes obstétricas sépticas requereram remoção cirúrgica de produtos da concepção infectados e todas sobreviveram. Se a corioamnionite estiver presente na paciente obstétrica séptica, o parto imediato se torna necessário. Contudo, se a gravidez não for a causa da infecção, o parto imediato geralmente não é requerido. O cuidado de apoio também deve incluir o controle da febre com antipiréticos, cobertores de resfriamento hipotérmicos ou os dois. A correção da acidose materna, hipoxemia e hipotensão sistêmica geralmente melhorarão quaisquer anormalidades no traçado cardíaco fetal.

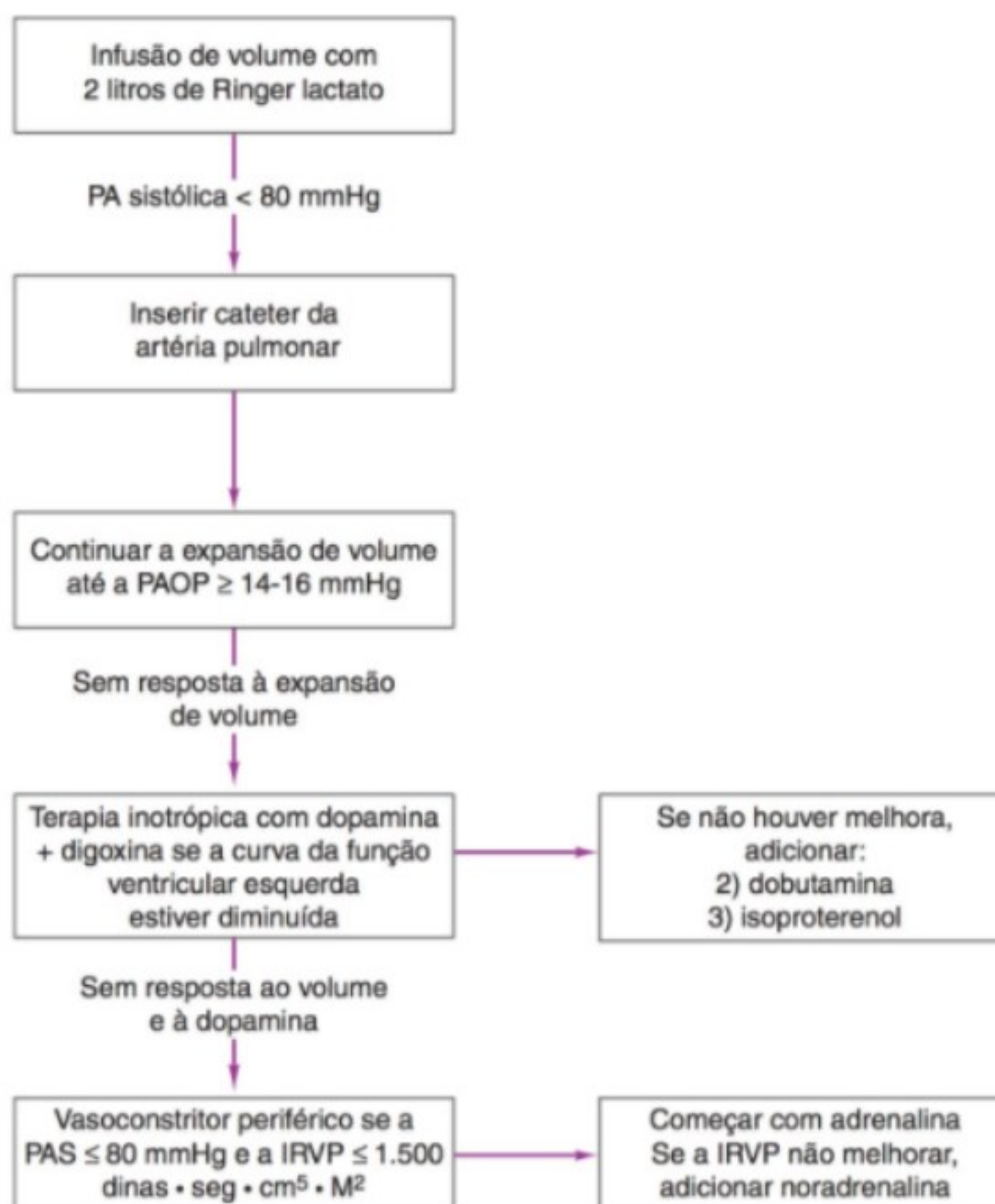
B. Suporte cardiovascular

O tratamento agressivo do choque séptico obstétrico deve rápida e efetivamente reverter a hipoperfusão do órgão, melhorar a liberação de oxigênio e corrigir a acidose. Deve-se dar prioridade para o suporte cardiopulmonar, com a compreensão adicional de que outros sistemas de órgãos importantes também podem ser gravemente afetados.

Uma abordagem hemodinâmica sequencial para estabilização do choque séptico obstétrico com reposição de volume, terapia inotrópica e vasoconstritores periféricos é recomendada. Esta terapia geralmente começa com 1 a 2 L de solução de Ringer lactata em aproximadamente 15 minutos. Contudo, é importante que a infusão de volume não seja retida em uma paciente hipotensa pendendo a colocação de um cateter de artéria pulmonar. A quantidade total de cristalóide administrado deve ser orientada pela presença ou ausência de hipoxemia materna secundária ao edema pulmonar e às pressões de enchimento ventricular esquerdo, como estimado pela PAOP.

Em geral, a performance miocárdica será otimizada de acordo com o mecanismo de Starling a uma PAOP de 14 a 16 mmHg. Tal otimização de pré-carga é imperiosa antes do início da terapia inotrópica. A terapia com hemocomponentes também pode ser uma importante medida adjunta se a paciente estiver sofrendo hemorragia significativa e tiver desenvolvido uma coagulopatia associada.

Se o estado de choque persistir apesar da reposição de volume e da hemostasia adequada, devem ser feitos esforços para melhorar a performance miocárdica e o tônus vascular. Agentes inotrópicos como a dopamina, a dobutamina ou o isoproterenol são excelentes opções para melhorar a contratilidade miocárdica em uma paciente obstétrica com insuficiência cardíaca (Quadro 23-4). Nós recomendamos a dopamina como a opção de fármaco de primeira linha para o tratamento da hipotensão séptica quando a terapia inotrópica é indicada. Esta substância é um precursor químico da noriepinefrina que possui ações de estimulação de receptores α -adrenérgicos, β -adrenérgicos e dopaminérgicos. A infusão de dopamina é iniciada a 2 a 5 $\mu\text{g/kg/min}$ e titulada contra seu efeito sobre a melhora do débito cardíaco e da pressão arterial em pacientes com choque séptico obstétrico. Em baixas doses (0,5 a 5,0 $\mu\text{g/kg/min}$), esta amina simpaticomimética age primariamente sobre os receptores dopaminérgicos, causando vasodilatação e melhora na perfusão dos leitos vasculares renais e mesentéricos. Doses de



▲ **Figura 23-6** Algoritmo hemodinâmico para tratamento do choque séptico obstétrico. IRVP, índice de resistência vascular periférica; PAOP, pressão da artéria pulmonar ocluída; PAS, pressão arterial sistólica (Reproduzida, com permissão, de Lee W, Clark SL, Cotton DB, et al. Septic shock during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:410).

Quadro 23-4 Fármacos e vasopressores simpaticomiméticos úteis para terapia do choque séptico obstétrico

Agente	Variação da dose de manutenção ¹	Objetivos terapêuticos
Inotrópico Dopamina Dobutamina Isoproterenol	2-10 µg/kg/min 2-10 µg/kg/min 1-20 µg/min	Índice cardíaco ≥ 3 L/min/m ² PAS ≥ 80 mmHg Otimizar as curvas da função ventricular esquerda
Vasopressores Adrenalina Noradrenalina	1-5 µg/min 1-4 µg/min	IRVP ≥ 1.500 dinas • 5 • cm ⁻⁵ • cm ⁻²

PAS, pressão arterial sistólica; IRVP, índice de resistência vascular periférica.

¹ As dosagens dos fármacos que são administrados por µg/kg/min podem ser preparadas por meio do seguinte método:

1,5 mg × peso do corpo (kg) = mg total em 250 mL de soro glicosado 5%.

10 mL/h = 1 µg/kg/min

20 mL/h = 2 µg/kg/min

dopamina mais altas (5,0 a 15,0 $\mu\text{g/kg/min}$) estão associadas com os efeitos predominantes sobre os β -receptores do coração. Os efeitos β -adrenérgicos são responsáveis pela melhora na contratilidade miocárdica, volume sistólico e débito cardíaco. Doses de dopamina muito mais altas (15 a 20 $\mu\text{g/kg/min}$) irão extrair um efeito α -adrenérgico, similar a uma infusão de noriepinefrina, e resultam em vasoconstrição generalizada. A ação vasoconstritora associada com altas doses de dopamina infundida pode, na realidade, ser nociva à perfusão do órgão e raramente será útil sob estas circunstâncias clínicas. Embora a performance miocárdica após a terapia com dopamina seja mais bem avaliada pelas curvas de função ventricular, é razoável manter um índice cardíaco sistêmico acima de 3 L/min/m².

Se a função ventricular satisfatória não for atingida com a dopamina, um segundo agente inotrópico como a dobutamina (2 a 20 $\mu\text{g/kg}$) deve ser acrescentado ao esquema com dopamina. A dobutamina é um estimulante β_1 -miocárdico que aumenta o débito cardíaco com mínima taquicardia. O isoproterenol deve ser considerado um agente de terceira linha, que pode ser titulado a 1 a 20 $\mu\text{g/min}$. O fármaco age primariamente sobre os receptores β -adrenérgicos para aumentar a contratilidade e a frequência cardíaca. Contudo, os potenciais efeitos colaterais podem incluir ectopia ventricular, taquicardia excessiva e vasodilatação indesejada. A digoxina é comumente acrescentada ao esquema previamente descrito para melhorar a força e a velocidade da contração miocárdica. O agente é administrado a uma dose de ataque de 0,5 mg IV, seguido por 0,25 mg a cada 4 horas para uma dosagem total de 1,0 mg. A digoxina IV deve ser administrada sob monitoramento ECG contínuo com atenção especial aos níveis de potássio sérico. A dosagem de manutenção normal durante a gravidez é de 0,25 a 0,37 mg/dL, dependendo dos níveis de fármaco no plasma.

Um vasoconstritor periférico pode ser iniciado se houver um índice de resistência vascular sistêmico reduzido (IRVP; menos do que 1.500 dinas $\cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) acompanhado por uma pressão arterial sistólica de menos de 80 mmHg apesar da terapia inotrópica. Deve-se enfatizar que a manutenção da sobrecarga parece ser um importante determinante hemodinâmico associado com a sobrevivência materna. Devido à sua atividade α -adrenérgica pura (que aumenta a RVP), a adrenalina (1 a 5 $\mu\text{g/kg/min}$) é a opção de fármaco inicial. A noradrenalina é apenas indicada para pacientes em choque séptico com diminuição da sobrecarga que respondem ao carregamento de volume, à terapia inotrópica e à adrenalina. Este fármaco é um agonista adrenérgico misto com um efeito primário sobre os receptores-alfa, o que causa vasoconstrição generalizada e aumento na RVP. Embora a terapia para o choque séptico deva focar-se primariamente na estabilização dos fatores maternos, os agentes vasopressores devem ser administrados com cuidado durante a gravidez porque eles têm sido registrados como redutores do fluxo sanguíneo em animais com hipotensão espinal experimentalmente induzida.

Alguns investigadores têm defendido grandes doses de corticosteroides para manejo do choque séptico, mas ensaios clínicos com seres humanos têm falhado em demonstrar qualquer benefício conclusivo.

Os agentes de investigação mais recentes incluem corticosteroides e terapia por antiendotoxina. Ensaios multicêntricos de

anticorpos para endotoxina têm sugerido uma possível melhora na taxa de mortalidade e insuficiência de órgão em alguns subgrupos de pacientes sépticas sem gravidez.

► Prognóstico

Apesar de todas as opções terapêuticas médicas e cirúrgicas, a taxa de mortalidade materna global no choque séptico é de aproximadamente 50%. O prognóstico piora na presença da SDRA ou de problemas médicos preexistentes.

EMBOLIA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Sofrimento respiratório periparto súbito, inexplicado, colapso cardiovascular e coagulopatia.
- Sangramento secundário à coagulopatia ou atonia uterina (comum).
- Resquício de líquido amniótico no lado direito do coração na necropsia.

► Patogênese

A embolia de líquido amniótico é uma rara complicação da gravidez, porém potencialmente devastadora, que muitas vezes resulta em desfecho obstétrico insatisfatório. A maior parte da informação sobre a embolia de líquido amniótico tem sido derivada de registros clínicos, porque a raridade do problema não permite ensaios clínicos e não existe nenhum modelo animal adequado. A primeira revisão importante da literatura sobre esta condição foi feita por Morgan em 1979; ele avaliou 272 casos. Desde então, um registro nacional foi iniciado por Clark. A incidência da embolia de líquido amniótico é difícil de estimar e pode ser qualquer número de 1 a 8.000 para um em 30.000.

O mecanismo básico da doença está relacionado aos efeitos do líquido amniótico sobre os sistemas respiratório, cardiovascular e de coagulação. Uma das clássicas teorias formulou a hipótese de que ocorrem três eventos primários: (1) obstrução vascular pulmonar, causando súbita diminuição nas pressões de enchimento ventricular esquerdo e débito cardíaco; (2) hipertensão pulmonar com cor pulmonale agudo e (3) desbalanço da ventilação perfusão do tecido pulmonar, causando hipoxemia arterial e suas consequências metabólicas.

Apenas um pequeno volume de líquido amniótico (1 a 2 mL) é transferido para a circulação materna durante o trabalho de parto normal. Assim, faz-se necessário o aumento da comunicação entre o saco de líquido amniótico e o sistema venoso materno para a ocorrência de embolia de líquido amniótico. Os locais de entrada podem incluir veias endocervicais laceradas durante o trabalho de parto normal, um sítio de implante placentário rompido e veias uterinas traumatizadas. As células escamosas e os tecidos trofoblásticos são muitas vezes encontrados

na vasculatura pulmonar materna de pacientes que se submetem à cateterização da artéria pulmonar. Contudo, deve-se observar um material mais específico como mucina, resquício fetal, *vernix*, penugem e células escamosas revestidas com leucócitos e resquício granular para confirmar o diagnóstico. Se houver presença de mecônio, é observada uma resposta mais grave. A morte fetal também mostrou-se pior nesta condição. Uma vez que o resquício amniótico penetra no sistema venoso, ele viaja rapidamente para a circulação cardiopulmonar, levando ao choque e à hipoxemia arterial. A disfunção miocárdica pode resultar da lesão isquêmica ou da dilatação ventricular direita. A evidência experimental sugere que o líquido amniótico pode ter um efeito depressor miocárdico direto. A endotelina, um peptídeo vasoconstritor encontrado nas células endoteliais vasculares, esteve implicada. Outros fatores que podem desempenhar um papel incluem enzimas proteolíticas, histamina, prostaglandinas, aminos biogênicos e complementares (p.ex., serotonina). Estes mediadores são observados em outros estados de choque como sepse e anafilaxia, levando Clark a sugerir que a embolia de líquido amniótico seja chamada de "síndrome anafilactoide da gestação". Os efeitos da hipotensão e hipoxemia sistêmica podem causar colapso cardiopulmonar, insuficiência renal, insuficiência hepática, convulsões e coma.

A embolia de líquido amniótico está quase sempre associada com alguma forma de CIVD. A etiologia da coagulopatia associada com a embolia de líquido amniótico não é completamente entendida, mas sabe-se que o líquido amniótico tem uma potente atividade antifibrinolítica e de tromboplastina total, ambas as quais aumentam com o avanço da idade gestacional. Uma vez que a formação de coágulo é desencadeada na vasculatura pulmonar, a geração de trombina local pode causar vasoconstrição e trombose microvascular.

As observações hemodinâmicas limitadas com cateterização da artéria pulmonar sugerem que, nos seres humanos com embolia de líquido amniótico, a disfunção ventricular esquerda é a única alteração hemodinâmica significativa que é consistentemente documentada. A resposta do êmbolo de líquido amniótico nos seres humanos pode ser bifásica, resultando inicialmente em vasoespasmo intenso, hipertensão pulmonar grave e hipoxia. O período transitório da insuficiência cardíaca direita com hipoxia é posteriormente seguido por uma fase secundária de insuficiência cardíaca esquerda, como refletido pela pressão arterial pulmonar elevada com retorno subsequente da função cardíaca direita. Esta teoria bifásica pode ser responsável pela taxa de mortalidade materna extremamente alta na primeira hora (25 a 34%) e explica por que a hipertensão pulmonar pode ser difícil de documentar em pacientes com este problema.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em sua revisão clássica de 272 pacientes com êmbolo de líquido amniótico, Morgan caracterizou os principais aspectos clínicos presentes: 51% se apresentaram com angústia respiratória e cianose, 27% com hipotensão e apenas 10% com convulsões. O registro nacional de Clark observou 30% das pacientes apresentando-se com convulsões ou atividade do tipo convulsiva, 27%

com dispneia, 17% com bradicardia fetal e 13% com hipotensão. Entre 37 e 54% das pacientes exibiram uma diátese hemorrágica associada. Os fatores de risco identificados no estudo de Morgan incluíram multiparidade, trabalho de parto complicado ou contrações uterinas tetânicas. Outros estudos têm observado fatores de risco incluindo idade materna avançada, uso de uterotônicos, cesariana, ruptura uterina, lacerações cervicais altas, descolamento prematuro da placenta e morte fetal intrauterina. Clark, contudo, foi incapaz de identificar quaisquer fatores de risco observáveis. Outros sinais presentes que foram descritos incluem taquipneia, cianose periférica, broncoespasmo e dor no peito.

B. Achados laboratoriais

A tensão arterial de oxigênio geralmente indica hipoxemia materna grave. Esta hipoxemia pode resultar da desigualdade da ventilação-perfusão com atelectasia e edema pulmonar associado. O diagnóstico de coagulopatia significativa é manifestado pela presença de hemólise microangiopática, hipofibrinogemia, tempos de coagulação prolongados, tempo de sangramento prolongado e produtos de degradação da fibrina elevados. A radiografia torácica é não específica, embora o edema pulmonar seja muitas vezes observado. O ECG geralmente revela taquicardia não explicada, mudanças nas ondas T e ST não específicas e um padrão de sobrecarga ventricular direita. Exames pulmonares ocasionalmente identificam defeitos de perfusão resultantes da embolia de líquido amniótico mesmo que os achados radiográficos do tórax sejam normais.

► Diagnóstico diferencial

Muitas condições podem imitar os efeitos da embolia de líquido amniótico sobre os sistemas respiratório, cardiovascular e de coagulação. O tromboembolismo pulmonar pode resultar em hipoxemia grave com edema pulmonar. Em contraste com a embolia de líquido amniótico, a dor no peito é um achado relativamente comum. A insuficiência cardíaca congestiva devido à sobrecarga hídrica ou doença cardíaca preexistente pode imitar o comprometimento cardiorrespiratório observado durante a embolia de líquido amniótico. A hipotensão pode resultar de vários distúrbios, incluindo corioamnionite séptica ou hemorragia de pós-parto. A aspiração pulmonar (síndrome de Mendelson) está associada com taquicardia, choque, angústia respiratória e produção de um escarro róseo cremoso, mas geralmente também está associada com broncoespasmo e sibilância. Outras condições no diagnóstico diferencial incluem embolia de ar, infarto do miocárdio, anafilaxia, descolamento da placenta, eclâmpsia, ruptura uterina, reação à transfusão, e toxicidade à anestesia local.

► Tratamento

A embolia de líquido amniótico permanece uma das condições mais devastadoras e inevitáveis que complicam a gravidez. As medidas terapêuticas são de apoio e devem ser direcionadas para minimizar a hipoxemia e o oxigênio suplementar, mantendo a pressão arterial e manejando as coagulopatias associadas. As

pacientes com oxigenação insuficiente muitas vezes requerem intubação e pressão positiva expiratória final. A oxigenação adequada minimizará a isquemia miocárdica e cerebral relacionada e o vasoespasma da artéria pulmonar induzido por acidose. A cateterização da artéria pulmonar deve ser considerada na ausência de coagulopatia para orientar a terapia inotrópica com dopamina. Se o monitoramento hemodinâmico invasivo não estiver disponível, a rápida digitalização deve ser considerada. Por fim, o desenvolvimento de coagulopatia de consumo pode requerer reposição de componentes hemostáticos escassos em casos com sangramento incontrolável significativo ou parâmetros de coagulação anormal.

► Prognóstico

Taxas de mortalidade maternal variam entre 60 a 80%; no entanto, um estudo recente citou uma taxa de mortalidade de 26,4%. Entre as pacientes que não sobrevivem, 25% morre dentro da primeira hora e 80% dentro das primeiras 9 horas. Taxas de morbidade e mortalidade perinatal correspondentemente altas são esperadas.

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Dor do peito e dispneia inexplicáveis (sintomas presentes com maior frequência).
- História de embolia pulmonar, trombose venosa profunda, imobilização prolongada ou cirurgia recente.
- Exame físico: geralmente inespecífico, dependendo da extensão do envolvimento cardiopulmonar, mas pode incluir taquicardia, sibilância, atrito pleural e estertores pulmonares.
- Avaliação laboratorial: diminuição da tensão de oxigênio arterial para menos de 90 mmHg na posição sentada.
- Estudos diagnósticos: rastreamento da ventilação-perfusão de radionuclídeo pulmonar, tomografia computadorizada helicoidal e angiografia.

► Patogênese

O tromboembolismo pulmonar é uma rara complicação da gravidez (0,09%), mas é uma causa significativa de morbidade e mortalidade maternas. A mortalidade tem sido documentada como 12,8% se não tratada e 0,7% se a terapia for aplicada. O diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) ocorre no período de anteparto em aproximadamente metade do tempo e é equilibradamente distribuído durante cada trimestre. A embolia pulmonar tem uma incidência mais alta no período do pós-parto. Os predisponentes comumente incluem idade materna avançada, obesidade, parto traumático, parto abdominal, tromboflebite e endometrite. As pacientes com trombofilias subjacentes ou eventos trombóticos prévios correm maior risco para esta condição.

Há mais de 100 anos, Virchow postulou que o mecanismo básico da formação de trombo está relacionado a uma combinação

de lesão aos vasos, estase vascular e alterações na capacidade de coagulação sanguínea. Os trombos venosos consistem em depósitos de fibrina em hemácias com quantidades variadas de plaqueta e componentes de leucócitos. Na maioria dos casos, os trombos da extremidade inferior e pélvicos são responsáveis pelas sequelas patológicas.

Comumente, o endotélio vascular não reage com as plaquetas ou com o sistema de coagulação sanguíneo a menos que ele esteja rompido pela lesão ao vaso. Tal lesão expõe as células subendoteliais a elementos sanguíneos responsáveis pela ativação da cascata de coagulação extrínseca. O rompimento do endotélio vascular pode ocorrer durante o parto vaginal traumático ou a cesariana.

A gravidez está associada com estase venosa, especialmente nas extremidades inferiores, porque o útero alargado reduz o retorno de sangue para a veia cava inferior por efeitos mecânicos diretos. Os fatores hormonais também podem contribuir para a vasodilatação e a estase durante a gravidez. A estase previne a liberação hepática de fatores de coagulação ativada e minimiza a mistura destes fatores com seus inibidores séricos. Desse modo, a estase venosa se torna outro fator de predisposição para a formação de trombos. A estase secundária ao repouso na cama prolongado devido a complicações médicas ou obstétricas irá predispor a gestante a um aumento na estase venosa e à formação de trombos vasculares. O período de maior risco para trombose e embolia parece ser o período de pós-parto imediato, especialmente após o parto de cesariana.

A circulação materna se torna hipercoagulável a partir das alterações na coagulação e nos sistemas fibrinolíticos. As concentrações séricas da maioria das proteínas de coagulação, como fibrinogênio e fatores II, VII, VIII, IX e X, aumentam durante a gravidez. Estas mudanças estão também associadas com a diminuição da atividade fibrinolítica, que é responsável pela conversão de plasminogênio para a plasmina enzimática proteolítica ativa.

As mulheres com trombofilias congênicas ou adquiridas correm risco aumentado de trombose; na verdade, até metade das mulheres que têm estes eventos na gravidez pode ter um distúrbio subjacente. A trombofilia mais comumente reconhecida na população branca é mutação do fator V de Leiden (5%). Outros distúrbios menos comuns, porém significativos, incluem mutação do gene de protrombina G20210A (2 a 4%), deficiência de antitrombina III (0,02 a 0,2%), deficiência de proteína C (0,2 a 0,5%), deficiência de proteína S (0,08%) e hiper-homocistemia (1%). A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) também aumenta significativamente o risco materno de tromboembolismo e outras complicações da gravidez.

Uma vez que um trombo venoso se forma, ele pode se deslocar de sua origem periférica e entrar na circulação materna central. A propagação do coágulo venoso original ou dos êmbolos pulmonares recorrentes é possível. As TVP limitadas à panturrilha raramente sofrem embolia, mas aproximadamente 20% se estendem para a extremidade inferior próxima.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os efeitos cardiopulmonares subsequentes da embolia pulmonar irão depender da localização e do tamanho dos trombos no

pulmão. Uma paciente com um êmbolo grande que afeta a circulação pulmonar central pode se apresentar com síncope aguda, angústia respiratória e choque. Êmbolos menores podem não representar sequelas clínicas significativas.

Nenhum sintoma simples ou combinação de sintomas é sensível ou específica para o diagnóstico de embolia pulmonar. As tríades clássicas (hemoptise, dor no peito e dispneia; ou dispneia, dor no peito e apreensão) raramente são observadas (Quadro 23-3). A dor no peito e a dispneia foram os sintomas mais comuns nas pacientes com embolia pulmonar documentada na angiografia (mais de 80%). Os achados físicos incluem taquicardia, taquipneia (taxa superior a 16/min), estertores pulmonares, sibilância e atrito pleural.

B. Achados laboratoriais

Não existem achados laboratoriais de rotina específicos associados ao diagnóstico de embolia pulmonar, embora as

Quadro 23-5 Sinais e sintomas em 327 pacientes com embolia pulmonar confirmada pela angiografia

Sinal ou sintoma	Frequência (%)
Dor no peito	88
Pleurítica	74
Não pleurítica	14
Dispneia	84
Apreensão	59
Tosse	53
Hemoptise	30
Transpiração	27
Síncope	13
Respiração mais de 16/min.	92
Estertoração pulmonar	58
Pulsção maior de 100/min.	44
Febre (> 37,8°C)	43
Flebite	32
Galope cardíaco	34
Diaforese	36
Edema	24
Sopro cardíaco	23
Cianose	19

(Adaptado e reproduzido, com permissão, de Bell WR, Simon TL, DeMets, DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med* 1977; 62:355).

gasometrias arteriais muitas vezes revelem hipoxemia significativa. Na posição ereta, quase todas as gestantes jovens saudáveis terão uma tensão de oxigênio arterial maior do que 90 mmHg. Um gradiente alveolar-atrial (A-a) maior que 20 é suspeito de embolia pulmonar. O ECG pode revelar taquicardia inexplicada associada ao cor pulmonale (desvio do eixo direito, onda S em derivação I, onda Q mais inversão de onda T em derivação III). Uma radiografia torácica pode ser normal ou pode mostrar infiltrações, atelectasia, ou derrames pleurais. Trinta por cento das pacientes com embolia pulmonar terão um raio X de tórax normal.

É geralmente aceito que uma cintilografia pulmonar perfusional normal pode efetivamente eliminar a possibilidade de embolia pulmonar. Estudos de perfusão são ocasionalmente ambíguos, e o exame ventilatório pode ser requerido para esclarecer o diagnóstico. O rastreamento de ventilação irá melhorar a especificidade do estudo de perfusão, porque este eliminará os distúrbios da via aérea que podem ser responsáveis pela redução na perfusão pulmonar. A exposição à radioterapia é mínima (inferior a 0,1 rad). Infelizmente, um exame V/Q pode apenas confirmar um diagnóstico se for normal, ou indicar uma alta probabilidade de embolia. Portanto, 40 a 60% das pacientes precisará de um teste adicional.

A tomografia computadorizada (TC) helicoidal é uma forma mais recente de imagem que tem sensibilidade e especificidade de 94% na paciente não grávida. A TC helicoidal também pode ser útil na detecção de outras anormalidades que causam sintomas pulmonares (p.ex., derrames pleurais, consolidação, enfisema, massas pulmonares). Contudo, este estudo pode não perceber êmbolos abaixo do nível segmentar. A imagem por ressonância magnética tem valor limitado no diagnóstico da embolia pulmonar na gravidez porque ela não foi adequadamente estudada.

Se os estudos previamente mencionados são ambíguos, a angiografia pulmonar deve ser considerada. A exposição subsequente do feto aos níveis relativamente baixos de radioterapia ionizante proveniente da angiografia pode ser minimizada com proteção pélvica adequada e angiografia seletiva com base na cintilografia pulmonar perfusional anterior.

O Doppler não invasivo deve ser considerado como teste diagnóstico inicial para a suspeita de TVP envolvendo as extremidades inferiores. A ultrassonografia por compressão usa compressão firme com a sonda de transdução para detectar os defeitos de enchimento intraluminal. A imagem é mais útil para as veias ilíaca distal, femoral e poplítea. O Doppler também é útil para as veias ilíacas proximais. A sensibilidade é 95% com uma especificidade de 96%. A pletismografia de impedância mede o fluxo de impedância com a inflação de cúpula pneumática. A sensibilidade e a especificidade são de 83 e 92%, respectivamente. A compressão da veia cava inferior pelo útero grávido de segundo ou terceiro trimestres pode produzir resultados falso-positivos.

Se os testes não invasivos anteriormente citados forem inconclusivos, pode ser útil confirmar a extensão do evento trombotico por venografia com proteção pélvica. Os seios soleares da panturrilha e as valvas envolvendo as veias poplítea e femoral são as fontes dos maiores trombos venosos profundos. A venografia

está associada com flebite induzida em aproximadamente 3 a 5% dos procedimentos efetuados. Os métodos de rádio fibrinogênio para detectar a formação de trombo resultarão em transferência placentária de iodo radioativo e são contraindicados na gravidez ou na amamentação.

► Diagnóstico diferencial

Qualquer condição potencialmente relacionada ao comprometimento cardiopulmonar durante a gravidez deve ser incluída no diagnóstico diferencial. Isso inclui líquido amniótico e êmbolos de ar, pneumotórax espontâneo, choque séptico e doença cardíaca preexistente.

► Tratamento

A. Tratamento preventivo

Uma vez que os fatores de risco da predisposição à embolia pulmonar forem identificados, é importante minimizar a possibilidade de complicações adicionais. Em pacientes com risco mais alto de TVP, as medidas profiláticas devem ser direcionadas para a prevenção da estase venosa que leva à formação de coágulo. As manobras mecânicas como elevação das extremidades inferiores 15° acima da horizontal, mantendo as pernas eretas em vez de dobradas na altura dos joelhos ao sentar-se ou realizar exercícios de flexão para a panturrilha podem ser úteis, assim como pode ser a compressão pneumática externa. Um método usado para prevenir a tromboflebite perioperatória inclui profilaxia com minidose de heparina, 5.000 U subcutaneamente 2 horas antes da cirurgia e a cada 12 horas até que deambulação normal seja retomada. A profilaxia com minidose de heparina diminui significativamente não apenas a incidência de TVP, mas também a incidência de embolia pulmonar fatal. A minidose de heparina subcutânea pode ser retomada aproximadamente 6 horas após o parto. A deambulação pós-parto ou perioperatória é importante para minimizar as complicações tromboembólicas durante este período de alto risco. Algumas mulheres podem requerer anticoagulação terapêutica durante a gravidez para prevenir um evento tromboembólico. Inclusas nesta categoria estão as mulheres com válvulas cardíacas artificiais, deficiência de antitrombina III, síndrome do anticorpo antifosfolípide, história de doença cardíaca reumática e fibrilação arterial, homozigotidade para o fator V de Leiden ou mutação do gene da protrombina e doença tromboembólica recorrente. A anticoagulação terapêutica pode ser atingida usando-se heparina subcutânea 2 a 3 vezes por dia, ajustando para um TTP de 2,0 a 3,0 vezes o normal. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) também pode ser usada. A HBPM não cruza a placenta e tem se mostrado relativamente segura na gravidez. Além disso, as complicações da terapia por heparina (osteoporose, trombocitopenia) são menos comuns com essa medicação e a dose na gravidez geralmente pode requerer menos ajustes. O TTPA não precisa ser acompanhado; ao contrário, o pico dos níveis do antifator Xa pode ser verificado a cada 4 a 6 semanas. Há controvérsia sobre se outros estudos, como deficiência de proteína C ou S, ou história familiar

de trombofilias, requerem terapia por anticoagulação. Estas pacientes podem se beneficiar da profilaxia com minidose de heparina. A HBPM também pode ser usada para profilaxia. A dose típica é baseada no peso ou empírica.

B. Tratamento da embolia pulmonar documentada

Uma vez que a embolia pulmonar é documentada, a intervenção terapêutica deve ser direcionada para a correção da hipoxemia arterial e qualquer hipotensão associada. Outras medidas devem prevenir a propagação de coágulo ou de êmbolos recorrentes. O oxigênio suplementar deve ser administrado para atingir uma tensão de oxigênio arterial de pelo menos 70 mmHg. Uma dose de ataque de 5.000 a 10.000 U de heparina deve ser administrada por via intravenosa por infusão contínua, seguida por uma dose de manutenção de aproximadamente 1.000 U/h. O TTPA deve ser mantido em 1,5 a 2,5 vezes os valores de controle. Outros investigadores recomendam o uso de níveis de heparina para o monitoramento da terapia de anticoagulação. Os níveis de heparina devem ser medidos no terceiro ou quarto dia e devem estar em aproximadamente 0,2 µg/mL, não excedendo 0,4 µg/mL. Por outro lado, a HBPM também pode ser usada para anticoagulação terapêutica. Elevação da perna, repouso na cama e calor local serão benéficos para pacientes que têm TVP associada. A morfina intravenosa pode ser útil para alívio da ansiedade e para melhora da dor no peito.

O cuidado intraparto da embolia pulmonar é complicado, e as abordagens de tratamento individuais podem variar. As pacientes selecionadas com tromboembolismo pulmonar recente, TVP iliofemoral ou prótese de valva cardíaca provavelmente devem continuar com a anticoagulação total com heparina de dose alta durante o trabalho de parto ou procedimentos cirúrgicos. Sob estas circunstâncias, o risco para complicações de potencial sangramento proveniente do anticoagulante precisa ser contraposto ao risco de tromboembolismo. Embora haja uma incidência mais alta de hematomas de feridas associados à anticoagulação periparto, não há uma nítida evidência de que este esquema esteja associado com a hemorragia pós-parto excessiva após o parto vaginal normal.

As pacientes no pós-parto que recebem heparina podem trocar o tratamento para varfarina desde que a ingestão oral seja tolerada. A varfarina é considerada segura durante a amamentação. A heparina deve ser mantida pelos primeiros 5 a 7 dias de terapia com varfarina. No momento em que a heparina é interrompida, a razão normalizada internacional deve ser 2,0 a 3,0 vezes o valor normal. Por outro lado, pode ser desejável continuar com doses moderadas de heparina subcutânea (10.000 U duas vezes ao dia) ou HBPM. A anticoagulação de pós-parto deve ser mantida por pelo menos três meses se a paciente desenvolver embolia pulmonar no terceiro trimestre.

C. Complicações do tratamento

A principal complicação da terapia por anticoagulante é a hemorragia materna ou fetal. A heparina não cruza a placenta devido a seu grande peso molecular, mas ela esteve associada com

trombocitopenia materna e osteoporose. Estes efeitos podem ser reduzidos com HBPM. A varfarina é conhecida por cruzar a barreira placentária e seu uso no primeiro trimestre tem estado associado com embriopatia (hipoplasia nasal e epífises puntiformes) em aproximadamente 5 a 8% dos fetos. As anormalidades do sistema nervoso fetal (p.ex., hidrocefalia) também foram observadas com o uso de varfarina durante a gravidez.

Uma pequena porcentagem de pacientes sofrerá embolia pulmonar recorrente apesar da anticoagulação total. Estas pacientes podem ser candidatas para a ligação da veia cava por meio de uma abordagem transabdominal sob anestesia geral ou regional. Se houver suspeita de a pelve ser a fonte da embolia, a veia ovariana direita também deve ser ligada. Estima-se que, por fim, aproximadamente 95% das pacientes com embolia pulmonar maciça o suficiente para causar hipotensão falecem. Neste contexto, a embolectomia da artéria pulmonar pode ser imprescindível.

A colocação de filtro para veia cava via veia jugular interna é uma opção para pacientes instáveis com êmbolos recorrentes que não seriam candidatas cirúrgicas principais. Embora a radiografia abdominal seja requerida para este procedimento, a colocação do filtro “guarda-chuva” não requer anestesia geral. Esta estratégia impedirá que êmbolos maiores atinjam a circulação pulmonar.

► Prognóstico

A embolia pulmonar, com uma taxa de mortalidade de 12 a 15% se deixada sem tratamento, irá se desenvolver em aproximadamente um quarto das pacientes sem tratamento com TVP antenatal. Em uma revisão de gestações complicadas pela TVP tratada com terapia anticoagulante, a incidência de embolia pulmonar foi de 4,5% das pacientes, com uma taxa de mortalidade materna de menos de 1%.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Thromboembolism in Pregnancy*. ACOG Practice Bulletin Nº. 19. Washington DC: ACOG; August 2000.

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- História de diátese hemorrágica, em especial simultânea com o descolamento da placenta, embolia de líquido amniótico, morte fetal, sepse, pré-eclâmpsia eclâmpsia, aborto por solução salina.
- Evidência clínica de múltiplos pontos de sangramento associados com púrpura e petéquias no exame físico.
- Os achados laboratoriais classicamente incluem trombocitopenia, hipofibrinogenemia e TP elevado, Dímero-D elevado e produtos de degradação de fibrina que se corrigem facilmente com a reposição.

► Patogênese

A CIVD é uma condição patológica associada com ativação inadequada da coagulação e dos sistemas fibrinolíticos. Ela deve ser considerada um fenômeno secundário resultante de um estado de doença subjacente. As condições obstétricas mais comuns associadas com a CIVD são morte fetal intrauterina, embolia de líquido amniótico, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, síndrome HELLP (hemólise [H], níveis elevados de enzimas hepáticas [EL] e contagem baixa de plaquetas [LP]), placenta prévia e descolamento da placenta. O aborto por solução salina também é uma causa. Ele é uma condição separada da coagulopatia de diluição, que muitas vezes segue a hemorragia e a reposição de volume com cristalóide e hemácias. A coagulopatia de diluição representa uma diminuição da quantidade dos fatores e pode ser facilmente corrigida com a sua reposição. A CIVD, contudo, representa uma cascata de eventos que levam à ativação da cascata de coagulação e consumo contínuo dos fatores de coagulação.

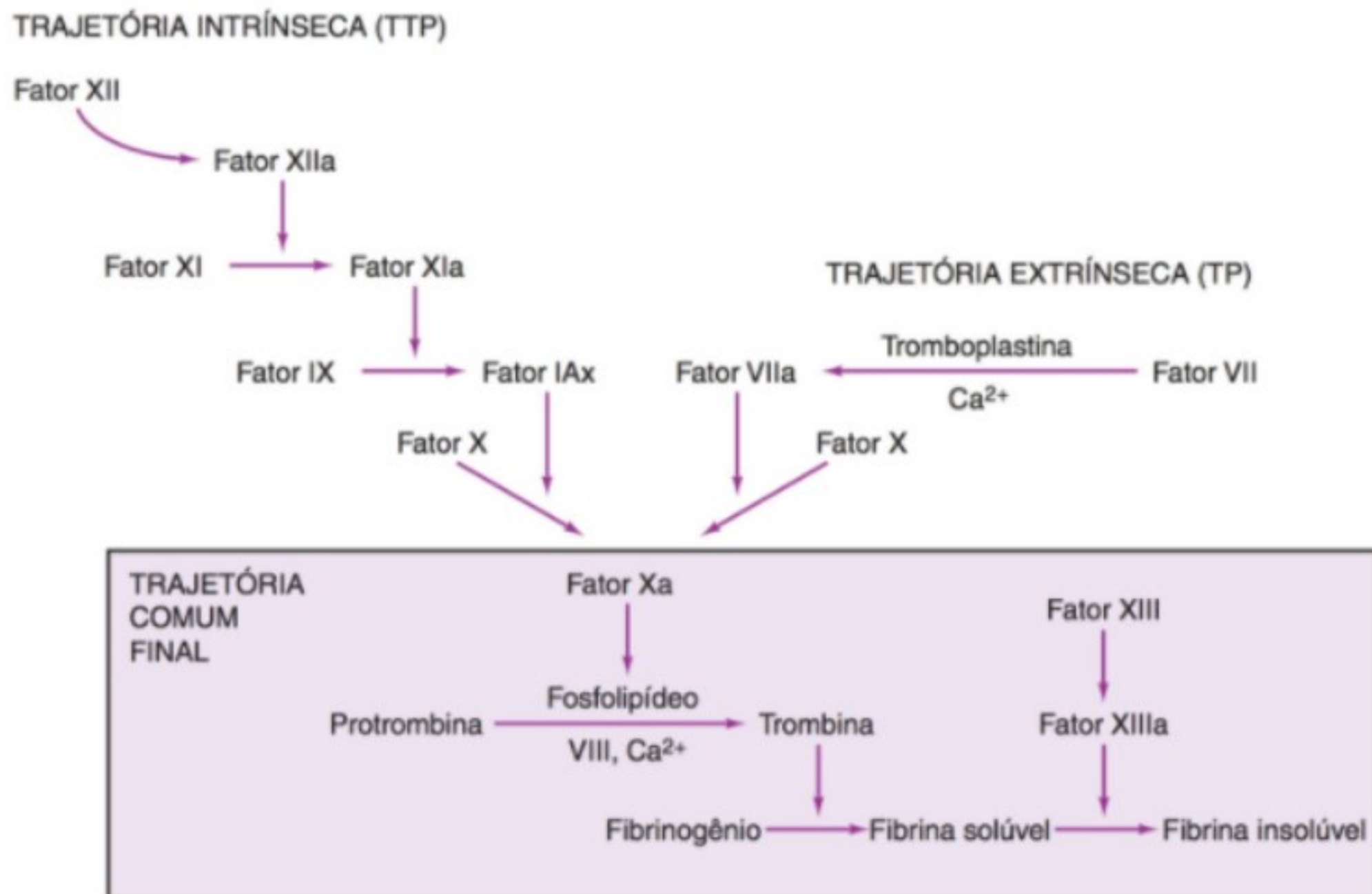
A teoria mais amplamente aceita de coagulação sanguínea abrange uma “teoria da cascata” (Fig. 23-7). Basicamente, o sistema de coagulação é dividido em sistemas intrínseco e extrínseco. O sistema intrínseco contém todos os componentes intravasculares requeridos para ativar a trombina por meio da ativação sequencial dos fatores XII, XI, X, V e II (protrombina). O sistema extrínseco é inicialmente ativado pela tromboplastina tecidual, levando à ativação sequencial dos fatores VII, X, V e protrombina. As duas trajetórias, intrínseca e extrínseca, convergem para ativar o fator X, que subsequentemente reage com o fator V ativado na presença de cálcio e fosfolípideo para converter protrombina em trombina.

A trombina é uma enzima proteolítica responsável pela divisão das cadeias de fibrinogênio em fibrinopeptídeos, promovendo a formação do monômero de fibrina. Esta enzima central é capaz de ativar o fator XIII para estabilizar o recém-formado coágulo de fibrina e intensificar a atividade dos fatores V e VIII.

A ativação do sistema de coagulação também estimula a conversão de plasminogênio em plasmina como mecanismo protetor contra a trombose intravascular. A plasmina é uma enzima que inativa os fatores V e VIII e é capaz de lisar fibrina e fibrinogênio para formar produtos de degradação. Assim, o mecanismo hemostático fisiológico normal representa um delicado e complexo equilíbrio entre a coagulação e os sistemas fibrinolíticos.

A gravidez é considerada representativa de um estado de hipercoagulação. Com a exceção dos fatores XI e XIII, há um aumento global na atividade dos fatores de coagulação. O fibrinogênio sobe em 12 semanas de gestação e atinge o pico de 400 a 650 mg/dL no final da gravidez. O sistema fibrinolítico é diminuído durante a gravidez e o trabalho de parto, mas retorna ao nível normal uma hora após o parto placentário. O puerpério inicial é acompanhado por um aumento secundário no fibrinogênio, nos fatores VIII, IX, X e antitrombina III; um retorno aos níveis pré-gestacionais ocorre por volta de 3 a 4 semanas de pós-parto.

O complexo da fisiopatologia da CIVD é caracterizado por (1) ativação do sistema pró-coagulante, (2) ativação do sistema fibrinolítico, (3) consumo do inibidor, (4) liberação de



▲ **Figura 23-7** Mecanismo da cascata de coagulação.

citocina, (5) ativação celular e (6) lesão em órgãos-alvo resultante. A CIVD ocorre como evento secundário em uma ampla variedade de doenças associadas à produção excessiva de trombina circulante. Os fatores fisiopatológicos responsáveis pela ativação inadequada do mecanismo de coágulo incluem lesão à célula endotelial, liberação de tromboplastina do tecido lesionado e liberação de fosfolípido da lesão às hemácias ou às plaquetas. Todos estes mecanismos podem contribuir para o desenvolvimento de diátese hemorrágica resultante do aumento da atividade de trombina. Além disso, a CIVD alastrada causará aumento na agregação de plaqueta, consumo de fatores de coagulação, ativação secundária do sistema fibrinolítico e deposição de fibrina em sítios de órgãos múltiplos, o que pode resultar em dano tecidual isquêmico. A trombocitopenia associada e a presença de produtos de degradação de fibrina prejudicarão a hemostasia.

As condições obstétricas específicas associadas a CIVD incluem as abordadas a seguir.

A. Descolamento da placenta

A CIVD pode ocorrer no descolamento da placenta envolvendo liberação da tromboplastina tecidual ou possível consumo intrauterino de fibrinogênio e fatores de coagulação durante a formação de coágulo retroplacentário. Isto leva à ativação do mecanismo de coagulação extrínseco. O descolamento da placenta é uma das causas obstétricas mais comuns de CIVD.

B. Síndrome do feto morto retido

Outra causa de CIVD é a síndrome do feto morto retido envolvendo a liberação de tromboplastina tecidual proveniente do tecido não viável. Esta causa é menos comum atualmente devido à tecnologia de ultrassonografia avançada e à detecção inicial desta condição.

C. Embolia de líquido amniótico

Isso envolve não apenas a liberação de tromboplastina tecidual, mas também as propriedades pró-coagulantes intrínsecas do próprio líquido amniótico. É provável que a hipotensão associada, a hipoxemia e a acidose tecidual estimulem a ativação dos fatores de coagulação.

D. Pré-eclâmpsia-eclâmpsia

Esta condição está associada com anormalidades de coagulação crônica que podem levar à trombocitopenia e à elevação dos produtos de degradação de fibrina. Não está claro se o dano endotelial ativa as proteínas e as plaquetas pró-coagulantes ou o inverso, embora a ativação seja mais provável. A eclâmpsia está associada com CIVD em 11% das vezes; com a síndrome HELLP isto aumenta para 15%. A pré-eclâmpsia junto com o descolamento da placenta também aumenta significativamente esta associação.

E. Aborto séptico ou com solução salina

O aborto induzido por solução salina esteve associado com a CIVD subclínica. Casos graves de CIVD ocorreram em um de 400 a um de 1.000 casos. A doença pode estar relacionada com a liberação de tromboplastina tecidual da placenta. O aborto séptico também pode causar liberação de tromboplastina tecidual ou liberação de endotoxina bacteriana (fosfolipídeos).

F. Outro

Outros desencadeadores da CIVD incluem septicemia, viremias (p.ex., HIV, varicela, citomegalovírus, hepatite), drogas e acidose.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As manifestações clínicas agudas de CIVD são variáveis e incluem sangramento generalizado, hemorragia localizada, púrpura, petéquias e fenômenos tromboembólicos. Igualmente foram descritos febre, hipotensão, proteinúria, hipoxia, bolhas hemorrágicas, cianose acral e gangrena. Os depósitos de fibrina alastrados podem afetar qualquer sistema de órgão, incluindo os pulmões, rins, cérebro e fígado. A CIVD crônica (p.ex., morte fetal) está associada à produção mais lenta de trombina e pode estar associada com sinais e sintomas clínicos mínimos ou ausentes.

B. Achados laboratoriais

Embora o diagnóstico histológico dos depósitos de fibrina seja a única maneira definitiva pela qual a CIVD pode ser confirmada, há uma série de testes indiretos adequados para a avaliação clínica da coagulopatia.

1. Plaquetas — As plaquetas diminuem (menos de 100.000/ μ L) em mais de 90% dos casos. Na ausência de outras causas, a púrpura espontânea geralmente não ocorre quando as contagens de plaquetas são maiores que 30.000/ μ L.

2. Tempo de protrombina — O TP mede o tempo requerido para formação de coágulo pela trajetória extrínseca e é dependente da conversão final de fibrinogênio em fibrina. Ele é prolongado em apenas 50 a 75% das pacientes com CIVD. As explicações para os TP normais são, primeiro, a presença de fatores de coagulação ativados circulantes como trombina ou fator Xa, que aceleram a formação de fibrina; e, segundo, a presença de produtos de degradação iniciais, que são rapidamente coaguláveis pela trombina; estes podem levar o teste a registrar um TP normal ou rápido.

3. Tempo de tromboplastina parcial — O TTPA é frequentemente normal na CIVD (40 a 50% do tempo) e não é tão útil para estabelecer o diagnóstico. Este teste mede a função das trajetórias intrínsecas e comuns finais da cascata de coagulação.

4. Tempo de trombina — O TT é elevado em 80% das pacientes com CIVD. Ele é afetado apenas pela quantidade de fibrinogênio circulante ou pela presença de inibidores de trombina

como produtos de degradação de fibrina e heparina. Este teste mede especificamente o tempo necessário para a conversão de fibrinogênio em fibrina.

5. Fibrinogênio — O fibrinogênio às vezes diminui, com aproximadamente 70% das pacientes com CIVD tendo um nível sérico menor do que 150 mg/dL. O aumento fisiológico normal dos níveis de fibrinogênio sérico durante a gravidez pode mascarar uma diminuição neste parâmetro.

6. Produtos de degradação de fibrina — Valores maiores do que 40 μ g/mL são sugestivos de CIVD. Estes são elevados em 85 a 100% das pacientes com CIVD. Estes produtos da degradação são diagnósticos da biodegradação de plasmina de fibrinogênio ou fibrina, indicando, assim, apenas a presença de plasmina.

7. Tempo de coagulação e retração de coágulo — A observação do tempo de coagulação e a capacidade do coágulo de retração podem ser feitas usando 2 mL de sangue em um tubo de ensaio de vidro com 5 mL. Estes são testes de cabeceira relativamente simples que podem fornecer evidência qualitativa de hipofibrinogenemia. Quando o coágulo se forma, ele é geralmente macio, mas não reduzido em volume (adicionar celite irá acelerar esta reação). Durante a próxima meia-hora, o coágulo deve retrair, com o volume de soro excedendo aquele do coágulo formado. Se este fenômeno não ocorrer, pode-se suspeitar de níveis de fibrinogênio sérico baixos.

8. Esfregaço do sangue periférico — Um esfregaço do sangue periférico revela esquizócitos em aproximadamente 40% dos pacientes com CIVD.

9. Tempo de sangramento — Este tempo requerido para hemostasia após a punção cutânea se tornará progressivamente prolongado à medida que a contagem de plaquetas cai abaixo de 100.000/ μ L. O sangramento contínuo espontâneo proveniente dos locais de punção pode se desenvolver se a contagem de plaquetas cair abaixo de 30.000/ μ L.

10. Novos testes — Vários destes estudos laboratoriais são mais confiáveis do que os estudos clássicos.

A. D-DÍMERO — Este é um neoantígeno formado como resultado da digestão de plasmina da ligação cruzada da fibrina quando a trombina inicia a transição de fibrinogênio para fibrina e ativa o fator XIII para atravessar a fibrina formada. O teste é específico para produtos de degradação de fibrina (não fibrinogênio) e é anormal em 90% dos casos.

B. PARÂMETRO DE ANTITROMBINA III — Isto é anormal em 89% dos casos.

C. FIBRINOPEPTÍDEO A — Isto é anormal em 75% das vezes.

Diagnóstico diferencial

A maioria dos episódios mais graves de sangramento generalizado em pacientes obstétricas estará relacionada à gravidez, mas outras causas raras de coagulopatia congênitas ou adquiridas precisam ser consideradas. Estas incluem púrpura trombocitopênica idiopática, hemofilia e doença de von Willebrand. O descolamento da placenta é muitas vezes associado com

sensibilidade uterina, bradicardia fetal, e sangramento uterino. A CIVED associada à morte fetal geralmente não se torna aparente pelo menos até cinco semanas após a ausência de batimentos cardíacos fetais ter sido documentada. A embolia de líquido amniótico está geralmente associada com o início agudo de angústia respiratória e choque. A pré-eclâmpsia é caracterizada pela hipertensão e proteinúria, o que pode levar a convulsões de eclâmpsia.

► Complicações

Além das complicações potenciais de hemorragia descontrolada previamente abordadas, a deposição de fibrina disseminada pode afetar qualquer sistema de órgão principal. Isto pode incluir o fígado (insuficiência hepática), rins (necrose tubular) e pulmões (hipoxemia).

► Tratamento

Embora as medidas individuais sejam ditadas pela condição obstétrica específica, o tratamento primário, mais importante da CIVED relacionada à gravidez, é a correção da causa subjacente. Na maioria dos casos, o término imediato da gravidez é requerido. A CIVED de grau moderado ou baixo pode não estar associada com a evidência clínica do sangramento excessivo e muitas vezes irá requerer observação próxima, mas sem terapia adicional.

A terapia de suporte deve ser direcionada à correção de choque, acidose e isquemia tecidual. O suporte cardiopulmonar, incluindo terapia inotrópica, reposição sanguínea e ventilação assistida, deve ser implementado com a paciente próxima à sala de parto. O monitoramento fetal, o registro metódico do equilíbrio hídrico materno e a avaliação em série dos parâmetros de coagulação são extremamente importantes. Se houver suspeita de sepse, antibióticos devem ser usados. O monitoramento central com um cateter de artéria pulmonar é relativamente contraindicado devido às potenciais complicações de sangramento. Parto vaginal, sem episiotomia, se possível, é preferível à cesariana. A falha em melhorar a coagulopatia em algumas horas após o parto sugere sepse, doença hepática, produtos da concepção retidos ou um defeito de coagulação congênito.

A terapia por hemocomponentes deve ser iniciada com base nas orientações de transfusão registradas pelo National Institutes of Health. Os critérios para as transfusões de hemácias foram abordados anteriormente (ver Choque Hipovolêmico). O plasma fresco congelado tem apenas indicações específicas e limitadas, que incluem hemorragia maciça, deficiências de fator isoladas, reversão da varfarina, deficiência de antitrombina III, imunodeficiências e púrpura trombocitopênica. Embora a maioria dos casos de hemorragia obstétrica grave levará à evidência laboratorial de anormalidades de coagulação, a transfusão de plasma fresco congelado nem sempre pode beneficiar estas pacientes; a quantidade transfundida é, em geral, insuficiente para a reposição dos fatores de coagulação perdidos pela diluição ou formação de coágulo. Mesmo com a hemorragia obstétrica maciça, a maior parte dos níveis pró-coagulantes está acima de 30% dos valores normais, o que é suficiente para manter a hemostasia clínica na maioria das pacientes. A reposição específica de fibrinogênio deve ser realizada por crioprecipitado. Cada unidade de crioprecipitado carrega aproximadamente

250 mg de fibrinogênio. As plaquetas somente devem ser administradas em face do sangramento ativo com uma contagem de plaquetas inferior a 50.000/ μ L ou de modo profilático com contagem de plaquetas de 20 a 30.000/ μ L ou menos, ou após a transfusão maciça (mais de 2 vezes o volume sanguíneo). As plaquetas devem ser transfundidas na base de 1 U/10 kg do peso corporal para elevar a contagem celular acima de 50.000/ μ L. Contudo, deve-se observar que os fatores de coagulação contendo fibrinogênio podem estar associados ao aumento da hemorragia e também à trombose quando administrados a pacientes com CIVED. Por isso, eles devem ser administrados com cuidado extremo. Os obstetras devem lembrar-se de que a imunoglobulina Rh deve ser dada a receptores Rh-negativos de plaquetas, proveniente de doadores Rh-positivos.

A heparina em dose baixa subcutânea ou HBPM pode ser efetiva no tratamento do processo de coagulação intravascular da CIVED. A heparina age como um anticoagulante ativando a antitrombina III, mas tem pouco efeito sobre os fatores de coagulação ativados. A anticoagulação é contraindicada em pacientes com CIVED fulminante e problemas no sistema nervoso central, insuficiência hepática fulminante ou com acidentes obstétricos. A única ocasião, contudo, na qual a heparina demonstrou-se benéfica a CIVED relacionada à gravidez é no caso de feto morto retido com sistema vascular intacto, caso no qual a heparina pode ser administrada para interromper o processo de coagulação e a trombocitopenia por vários dias até que o parto seguro possa ser realizado.

► Prognóstico

A maioria dos casos de CIVED obstétrica irá melhorar com o parto do feto ou a evacuação do útero. Os prognósticos materno e fetal estarão mais proximamente relacionados com a condição obstétrica associada do que com a coagulopatia.

Bick RL. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;13:999-1044. PMID: 11005032.

Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:122S. PMID: 11157646.

SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- História de aspiração gástrica, infecção/sepse, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, convulsões, hemorragia, coagulopatia ou embolia de líquido amniótico.
- Aflição respiratória progressiva com diminuição da complacência pulmonar.
- Hipoxemia grave refratária à oxigenoterapia.
- Infiltrados difusos no raio X de tórax.
- PAOP normal, com ausência de evidência radiográfica da insuficiência cardíaca congestiva.

► Patogênese

A SDRA é uma forma invasiva de doença pulmonar com início agudo, caracterizada por infiltrados bilaterais no raio X de tórax, sem evidência de sobrecarga de volume intravascular (PAOP não superando 18 mmHg) e oxigenação gravemente comprometida, demonstrada por uma razão de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) à fração de oxigênio inspirado (FIO_2) de menos de 200 mmHg. A SDRA parece ocorrer mais comumente em pacientes obstétricas do que na população em geral. A sua incidência na população não grávida é de 1,5 por 100.000, mas foi estimada ocorrendo entre um de 3.000 e um de 10.000 gestantes. A SDRA tem muitas causas, incluindo aspiração gástrica, embolia de líquido amniótico, sepse, coagulopatia, transfusão sanguínea maciça e choque. Ela pode ser facilmente confundida com edema pulmonar cardiogênico secundário a alterações na pré-carga, contratilidade miocárdica ou sobrecarga. Uma compreensão básica das diferenças entre edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico é essencial antes que uma intervenção terapêutica racional possa ser implementada.

A mudança patológica subjacente básica responsável pela SDRA é lesão pulmonar que resulta em dano ao epitélio pulmonar e ao tecido endotelial. Isto, por sua vez, leva à permeabilidade vascular aumentada. Os fatores determinantes do fluxo de líquido pulmonar entre o lúmen capilar e o espaço intersticial estão quantitativamente relacionados por meio da equação de Starling:

$$\text{Fluxo de tela} = \kappa[(P_{\text{cap}} - P_{\text{is}}) - (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{is}})]$$

(κ = coeficiente de filtração, P_{cap} = pressão capilar hidrostática pulmonar, P_{is} = pressão hidrostática do espaço intersticial, π_{cap} = pressão capilar osmótica coloide sérica pulmonar, π_{is} = pressão osmótica coloide de líquido de espaço intersticial).

Normalmente, o líquido flui do sistema capilar para o espaço intersticial e retorna à circulação sistêmica pelo sistema linfático pulmonar. Um aumento na pressão atrial esquerda é observado quando o ventrículo esquerdo é incapaz de bombear todo o sangue que retorna para o átrio esquerdo. Portanto, a pressão capilar hidrostática pulmonar aumenta, facilitando o movimento capilar do líquido pulmonar para o espaço intersticial. Quando a saída de líquido capilar para o espaço intersticial excede a reabsorção linfática, ocorrerá a apresentação clínica do edema pulmonar. Embora a pressão osmótica coloide no espaço intersticial e no soro também desempenhe um papel do edema pulmonar, o fator mais comum é o aumento da pressão capilar hidrostática secundária ao aumento na pré-carga (sobrecarga hídrica), pós-carga (hipertensão grave) e diminuição da contratilidade miocárdica (miocardiopatia pós-parto).

A permeabilidade da membrana capilar desempenha um papel muito maior na gênese do edema pulmonar não cardiogênico (SDRA). Tal lesão devida a isquemia hipóxica, a substâncias vasoativas, a irritação química ou microtrombos facilita a saída posterior de líquido capilar e proteínas plasmáticas para o interstício. Este aumento na permeabilidade produz agudamente atelectasia e diminuição da complacência pulmonar e o dano em geral é não uniforme. À medida que a capacidade funcional dos bronquíolos com atelectasia diminui, ocorre o desenvolvimento de vazamento e hipoxemia.

As mudanças fisiológicas maternas podem contribuir para a gravidade da SDRA. Sugeriu-se que a complacência pulmonar diminuída, a capacidade residual funcional diminuída, a deficiência de oxigênio mais elevada, aumentos no débito cardíaco limitado e a anemia podem afetar adversamente a apresentação clínica e o curso da SDRA durante a gravidez.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sinais clássicos de angústia respiratória são taquipneia, retrações intercostais e mesmo cianose, dependendo do grau de hipoxemia. A taquicardia fetal ou desacelerações tardias podem refletir a hipoxemia materna e a insuficiência uteroplacentária. A estertoração pulmonar no edema pulmonar não cardiogênico será indistinguível daquelas do edema pulmonar cardiogênico, mas os achados físicos consistentes com o distúrbio cardiogênico (galope ventricular, distensão venosa jugular e edema periférico) não são aspectos típicos da SDRA. Infelizmente, as mudanças fisiológicas da gravidez podem mascarar a significância destes achados físicos durante os estágios mais sutis da angústia respiratória.

B. Achados laboratoriais

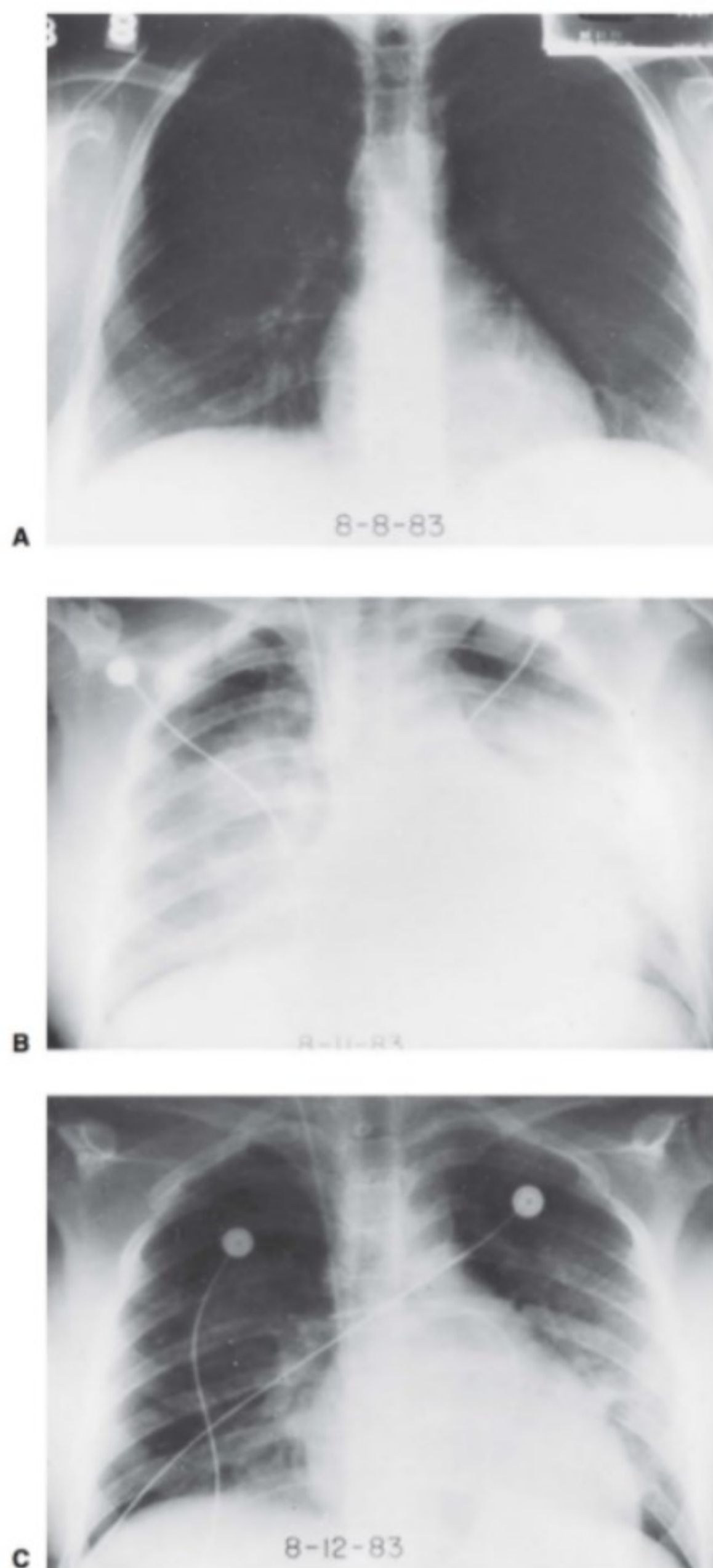
As determinações de gasometria revelarão hipoxemia progressiva de moderada à grave apesar da oxigenoterapia. Dependendo da causa obstétrica da SDRA, outros achados laboratoriais serão variáveis ou não específicos. O raio X do tórax inicial muitas vezes será normal, mesmo na presença de angústia respiratória clinicamente significativa. Dentro das próximas 24 a 48 horas, infiltrados esparsos ou difusos progredirão para infiltrados alveolares proeminentes (Fig. 23-8). Diferente do edema pulmonar cardiogênico, o coração provavelmente será de tamanho normal em uma paciente com SDRA. A PAOP medida pela cateterização cardíaca direita é o procedimento mais útil na diferenciação de SDRA e edema pulmonar. A PAOP é elevada (superior à 20 mmHg) no edema pulmonar cardiogênico, mas muitas vezes é normal na SDRA.

A medida de POC de líquido endobrônquico também tem sido usada para diferenciar o edema pulmonar capilar induzido por permeabilidade do edema pulmonar cardiogênico ou hidrostático. No edema pulmonar secundário à permeabilidade capilar, a POC de líquido endobrônquico obtida da sucção do tubo endotraqueal geralmente é maior do que 75% do que a POC de plasma simultaneamente obtido. No edema pulmonar cardiogênico, a POC do líquido endobrônquico geralmente é menor que 60% daquela do plasma.

De modo histopatológico, a fibrose pulmonar idiopática e a SDRA são extraordinariamente similares. As duas mostram evidência de lesão alveolar aguda, que é caracterizada pela inflamação intersticial, hemorragia e edema. Isto é seguido por uma fase hiper celular, perda de estrutura alveolar e fibrose pulmonar.

► Diagnóstico diferencial

A SDRA deve ser diferenciada da pneumonite infecciosa e das causas cardiogênicas de edema pulmonar. O edema pulmonar



▲ **Figura 23-8** Sequência de radiografias torácicas de uma mulher de 21 anos de idade durante sua primeira gravidez, com pielonefrite anteparto e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). **A:** Filme torácico normal. **B:** Densidades pulmonares esparsas se desenvolveram, consistente com o diagnóstico de SDRA. Grande parte do aumento aparente no tamanho do coração está relacionada com a inspiração ligeira e técnica supina. **C:** A SDRA melhorou acentuadamente, com apenas densidades pulmonares residuais mínimas.

cardiogênico geralmente responderá com maior rapidez à terapia por diurético do que a SDRA, nas quais as anormalidades na permeabilidade da membrana capilar não são rapidamente resolvidas por tal intervenção.

► Tratamento

A terapia deve ser direcionada para a prevenção da hipoxemia, correção dos distúrbios ácido-base, remoção dos fatores predisponentes e suporte hemodinâmico apropriado para a causa específica (p.ex., embolia de líquido amniótico, CIVD). O edema pulmonar cardiogênico geralmente é tratado com uma combinação de diuréticos, terapia inotrópica e redução da pós-carga. Se um perfil hemodinâmico não estiver imediatamente disponível pelo cateter da artéria pulmonar, o médico pode optar por começar com oxigênio e furosemida (20 mg IV) para o presumível diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico. Por contraste, deve ser aparente que a terapia básica para a SDRA é de apoio. A intubação endotraqueal com ventilação mecânica é quase sempre requerida. O cateter de artéria pulmonar será útil na orientação do manejo de líquido e na otimização da performance cardíaca. Além disso, a saturação de oxigênio venoso misto proveniente do portal distal do cateter da artéria pulmonar fornecerá um índice da utilização de oxigênio.

Nas pacientes obstétricas, os objetivos terapêuticos razoáveis para o suporte cardiorrespiratório incluem um volume corrente de ventilador mecânico de menos de 10 mL/kg, PAOP de 8 a 12 mmHg, pressão parcial de oxigênio no sangue arterial maior do que 60 mmHg e tensão de oxigênio venosa mista maior do que 30 mmHg. Se não houver capacidade de manter uma PaO_2 de pelo menos 60 mmHg em 50% ou menos de oxigênio inspirado, a pressão positiva expiratória final (CPAP) em quantidades de até 15 cm H_2O pode ser útil. Contudo, é importante evitar o barotrauma nas unidades alveolares funcionais remanescentes, de modo que os volumes correntes e as pressões altas devem ser evitadas. Se a tensão venosa mista for baixa, a transfusão de hemácias ou a terapia inotrópica podem melhorar o transporte e a liberação de oxigênio.

Visto que a presença de anormalidades da membrana capilar na SDRA está associada com o rápido equilíbrio de material proteico entre os espaços capilares e intersticiais, a reposição coloide intravenosa deve ser desestimulada no lugar da ressuscitação cristalóide. Uma política de restrição hídrica relativa deve ser acompanhada, mas apenas se os seguintes critérios forem satisfeitos: feto estável, nenhuma evidência de acidose metabólica, função renal normal e nenhuma necessidade de terapia com vasopressor ou CPAP. A sedação e o alívio da dor devem ser usados de modo livre e podem ajudar a diminuir o consumo de oxigênio. O suporte nutricional para pacientes em ventilação mecânica prolongada deve ser considerado; a alimentação enteral é preferida, visto que pode reduzir a translocação de bactérias intestinais para o corpo. Estudos controlados prospectivos não têm demonstrado o benefício da terapia com esteróides para a SDRA. Uma vez que a terapia para suporte cardiopulmonar tenha sido implementada, uma procura minuciosa para fatores de predisposição a SDRA deve ser empregada para a intervenção específica.

As potenciais futuras terapias para SDRA incluem ventilação de alta frequência, oxigenação da membrana extracorpórea, oxigênio intravenoso, óxido nítrico inalado, reposição de surfactante, removedores de radicais livres de oxigênio, inibidores do metabólito do ácido araquidônico, agentes aniprotease, anticorpos antiendotoxina, anticorpos para o fator de necrose tumoral e outras terapias imunológicas para a sepse.

O momento do parto nestas pacientes, de acordo com a literatura, é incerto. Com base nas altas taxas de morte fetal, trabalho de parto pré-termo, anormalidades na frequência cardíaca fetal e asfixia perinatal, a maioria das autoridades recomenda o parto após a idade gestacional de 28 semanas. Em uma revisão, apenas 10 de 39 pacientes com SDRA anteparto receberam alta sem a realização do parto e todas tiveram pielonefrite ou *Varicella*. A cesariana deve ser reservada para indicações obstétricas padrões.

► Prognóstico

Séries mais antigas sugerem uma taxa de mortalidade tão alta quanto 50 a 60% para pacientes com SDRA. Revisões mais recentes mostram taxas de 39 a 44%. Um estudo com 41 pacientes demonstrou uma taxa de mortalidade de 24,4%; isto foi atribuído a possíveis diferenças na população de paciente, bem como a melhoras no cuidado crítico. Muitas pacientes afetadas desenvolveram complicações pulmonares que incluíam barotrauma e pneumotórax. Felizmente, as sobreviventes da SDRA em geral não demonstram disfunção pulmonar permanente de longo prazo.

Catanzarite V, Willms D, Wong D, et al. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: Causes, courses, and outcome. *Obstet Gynecol* 2001;97:760. PMID: 11339930.

PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A parada cardiorrespiratória pode ser causada por uma série de condições durante a gravidez.
- Sem tratamento, a mortalidade é alta para a paciente e para o feto.
- O tratamento deve seguir os algoritmos de suporte avançado da vida em cardiologia, com algumas pequenas modificações devido à gravidez.
- A cesariana *perimortem* pode ajudar na ressuscitação pelo alívio da compressão aortocava e aumento no retorno venoso para o coração. Se necessária, ela deve ser executada dentro de cinco minutos da parada para um efeito máximo.

► Patogênese

Muitas das condições críticas abordadas neste capítulo podem levar à parada cardiorrespiratória. A parada cardiorrespiratória

durante a gravidez lança um grande desafio, visto que tanto a paciente quanto o feto correm grandemente o risco de morbidade e mortalidade graves. A predominância varia de um em 20.000 para uma em 50.000 gestações, mas esta prevalência provavelmente aumenta devido à elevação na probabilidade de idade materna avançada e obesidade na gravidez, bem como a mulheres com outros problemas médicos crônicos engravidarem com tecnologias reprodutivas assistidas.

► Achados clínicos

A parada cardiorrespiratória na gravidez apresenta-se da mesma maneira que nas não gestantes, começando com sintomas como dor no peito, fraqueza, falta de ar, diaforese e, finalmente, parada cardíaca. Contudo, devido à vaga natureza de alguns dos sintomas iniciais e à sobreposição com sintomas típicos da gravidez, os sinais de aviso iniciais podem passar despercebidos com mais frequência nas gestantes.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da parada cardiorrespiratória inclui condições específicas à gravidez e aquelas presentes na população geral. As causas mais comuns de parada cardiorrespiratória nas gestantes são:

1. Embolia pulmonar
2. Hemorragia
3. Seps
4. Miocardiopatia periparto
5. AVC
6. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia
7. Complicações relacionadas à anestesia
8. Embolia de líquido amniótico
9. Infarto do miocárdio
10. Doença cardíaca preexistente
11. Trauma

► Complicações

A mortalidade é extremamente alta para gestantes com parada cardiorrespiratória. A morte fetal também é muito comum. Devido a isto, o tratamento deve ser iniciado imediatamente com o objetivo de maximizar o débito cardíaco e a ventilação materna.

► Tratamento

Devido à alta mortalidade associada com a parada cardiorrespiratória durante a gravidez, a ressuscitação deve seguir os algoritmos padronizados do suporte avançado na vida em cardiologia, com algumas modificações para a gravidez. Não é apropriado deferir o potencial tratamento emergencial para a paciente devido ao medo da exposição do feto a medicações e a terapias. As intervenções mais efetivas para salvar o feto são aquelas que

salvam a vida da mãe. Portanto, as medicações usadas nos protocolos de ressuscitação devem ser usadas sem hesitação.

Pode ser difícil executar as compressões cardíacas devido ao útero alargado e às mamas túrgidas. As compressões não devem ser executadas na posição supina, uma vez que o útero grávido pode causar compressão aortocava, diminuição do retorno venoso e subsequente diminuição do débito cardíaco. As pacientes devem ser posicionadas com uma inclinação lateral à esquerda antes das compressões serem aplicadas. Isto pode ser realizado com o uso de uma mesa móvel ou um calço ou com o deslocamento manual do útero. A desfibrilação e a cardioversão foram usadas com êxito durante a gravidez, sem distúrbio do sistema de condução cardíaco fetal. É importante, contudo, remover os monitores fetais para prevenir o arqueamento.

A decisão de realizar uma cesariana *perimortem* deve ser tomada com rapidez, dentro de 4 a 5 minutos da parada cardíaca, para otimizar a sobrevivência materna e neonatal. Esta medida extrema pode maximizar a sobrevivência materna com o alívio

da compressão aortocava e aumento do fluxo sanguíneo de volta para o coração. Embora a idade gestacional mínima para a cesariana *perimortem* seja controversa, a compressão aortocava já começa em 20 semanas; contudo, a histerectomia deve ser considerada parte das medidas de ressuscitação nas gestações de pelo menos 20 a 22 semanas ou mais.

► Prognóstico

Infelizmente, o prognóstico é insatisfatório, mas ele depende da etiologia da parada cardiorrespiratória, de morbididades coexistentes e da capacidade de começar a ressuscitação rápida e efetivamente.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Critical Care in Pregnancy*. ACOG Practice Bulletin Nº. 100. Washington, DC: ACOG; February 2009.

24

Analgesia e anestesia obstétricas

John S. McDonald, MD
Biing-Jaw Chen, MD
Wing-Fai Kwan, MD

Analgesia é a perda ou modulação da percepção de dor. Ela pode ser (1) local e afetar apenas uma pequena área do corpo, (2) regional e afetar uma porção maior do corpo ou (3) sistêmica. A analgesia é atingida pelo uso de hipnose (sugestão), medicação sistêmica, agentes regionais ou agentes inalantes.

Anestesia é a perda total de percepção sensorial e pode incluir perda de consciência. Ela é induzida por vários agentes e técnicas. Na obstetrícia, a **anestesia regional** é realizada com técnicas anestésicas locais (peridural, subdural) e a **anestesia geral**, com medicação sistêmica e intubação endotraqueal.

Os termos *analgesia* e *anestesia* às vezes são confundidos no uso comum. A analgesia denota aqueles estados nos quais apenas a modulação da percepção de dor está envolvida. A anestesia denota aqueles estados nos quais a consciência mental e a percepção de outras sensações são perdidas. Foram feitas tentativas para dividir a anestesia em vários componentes, incluindo analgesia, amnésia, relaxamento e perda de resposta reflexa à dor. A analgesia pode ser considerada um componente de anestesia se vista dessa forma.

O uso de técnicas e de medicações para fornecer alívio da dor na obstetrícia requer conhecimento profissional de seus efeitos para garantir a segurança da mãe e do feto.

ANATOMIA DA DOR

Pode ser acadêmico argumentar que a dor deve ser definida como a resposta da parturiente aos estímulos do trabalho de parto, porque o acordo sobre uma definição de dor tem desconcertado acadêmicos durante séculos.

Todavia, deve-se observar que a "resposta de dor" é uma resposta da personalidade total e não pode ser dissecada sistemática e cientificamente. Os médicos devem fornecer um trabalho de parto e parto confortável ou pelo menos tolerável. Muitas pacientes estão tensas e apreensivas no início do trabalho de parto, embora elas possam ter pouco ou nenhum desconforto. O médico deve conhecer as opções para alívio da dor e responder às necessidades e aos desejos da paciente.

A evolução da dor no primeiro estágio do trabalho de parto originalmente foi descrita como envolvendo os segmentos espinais

T11 e T12. Uma pesquisa subsequente determinou que os segmentos T10 a L1 estão envolvidos. O desconforto está associado com isquemia do útero durante a contração, bem como dilatação e apagamento da cérvix. Os trajetos sensoriais que transmitem impulsos nociceptivos do primeiro estágio do trabalho de parto incluem o plexo uterino, o plexo hipogástrico inferior, o plexo hipogástrico médio, o plexo hipogástrico superior, as cadeias simpáticas lombar e torácica inferior e os segmentos espinais T10 a L1.

A dor no segundo estágio do trabalho de parto também é produzida por distensão da vagina e do períneo. Os trajetos sensoriais a partir dessas áreas são transmitidos por ramos do nervo pudendo via nervo dorsal do clitóris, nervos labiais e nervos hemorroidários inferiores. Estes são os principais ramos sensoriais para o períneo e são transmitidos ao longo das raízes nervosas S2, S3 e S4. Todavia, outros nervos, tais como os nervos ilioinguinais, os ramos genitais dos nervos genitofemorais e os ramos perineais dos nervos cutâneos femorais posteriores, podem desempenhar um papel na inervação perineal.

Embora a porção principal do períneo seja innervada pelos três ramos maiores do nervo pudendo, a inervação pelos outros nervos mencionados pode ser importante em algumas pacientes. O tipo de dor relatada pode ser uma dor nas costas ou nos flancos (dor referida, talvez da cérvix), uma câibra no útero (devido à contração do fundo do útero), ou uma sensação de "explosão" ou de "rasgação" no canal vaginal inferior ou no pudendo (devido à dilatação da cérvix e da vagina).

A distocia, que normalmente é dolorosa, pode ocorrer devido à desproporção fetopélvica; contrações uterinas tetânicas, prolongadas ou disrítmicas; infecção intraparto; ou muitas outras causas.

SEGURANÇA DA ANESTESIA OBSTÉTRICA

Avanços substanciais na qualidade e na segurança da anestesia obstétrica têm sido feitos nas últimas três décadas. Técnicas ultrapassadas, tais como "sono do crepúsculo"* e máscara de

* N. de T. *Twilight sleep*: Técnica que consistia primeiro em injetar morfina no começo do trabalho de parto e depois escopolamina, fazendo com que a paciente esquecesse o que estava se passando, porque a combinação poderia produzir depressão.

anestesia, foram reconhecidas como ineficazes ou inseguras e foram substituídas por infusão peridural ou misturas de narcóticos/anestesia local e analgesia controlada pela paciente durante o trabalho de parto e no pós-operatório. Quando requerida, a anestesia geral é fornecida usando fármacos de ação curta com efeitos fetais bem-conhecidos e atenção cuidadosa é concentrada no manejo das vias aéreas.

A mortalidade materna relacionada à anestesia reduziu 10 vezes desde a década de 1950, principalmente por causa de uma apreciação aumentada dos riscos maternos especiais associados com anestesia. O índice de morte relacionada à anestesia global nos Estados Unidos hoje é de até 1,0 por um milhão de nascidos vivos, um declínio de cinco vezes na última década. A anestesia regional hoje é mais comumente realizada para cesariana, menos nascimentos ocorrem em hospitais que realizam menos de 500 partos por ano e ter cobertura médica obstétrica e anestesia domiciliar é mais comum. Historicamente, as mulheres possuem uma chance maior de morrer sob anestesia geral do que sob anestesia regional durante a cesariana. Durante as décadas de 70 e de 80, o índice de fatalidade de caso para anestesia geral durante o parto por cesariana era 32,3 por 1 milhão e o índice para anestesia regional era de 1,9 por 1 milhão. Assim, 17 mulheres morriam sob anestesia geral para cada uma que morria de anestesia regional. Nos anos 1990, a razão caiu de seis para um. Nos anos 2000, o índice de fatalidade de caso para anestesia geral durante a cesariana diminuiu para 6,5 por um milhão e o índice de fatalidade de caso para anestesia regional aumentou levemente para 3,8. O risco relativo de anestesia geral comparado com anestesia regional caiu para 1,7. A anestesia geral hoje parece igualmente tão segura quanto a subdural ou a peridural para cesariana. O declínio nas mortes sob anestesia geral pôde ser atribuído ao melhor monitoramento anestésico, melhor manejo do fracasso da intubação de vias aéreas difíceis e experiência com máscara de vias aéreas laringeas e outros dispositivos das vias aéreas. Dificuldade com intubação, aspiração e hipoxemia que levam à parada cardiopulmonar são as principais causas de morte materna relacionada à anestesia sob anestesia geral. As causas principais de morte materna relacionada à anestesia a partir de anestesia regional são bloqueio peridural ou espinal alto, insuficiência respiratória e reação ao fármaco.

Um outro ponto de preocupação é que a mortalidade materna global (não relacionada especificamente à anestesia) tem aumentado nos Estados Unidos desde 1985. Esse aumento na mortalidade materna é mais pronunciado em parturientes mais velhas (com mais de 35 anos de idade), principalmente em parturientes negras. Miocardiopatia, hipertensão, obesidade e hemorragia são as principais etiologias associadas com essas taxas de mortalidade crescentes e são fatores importantes a serem considerados pelo anestesiológico.

TÉCNICAS DE ANALGESIA SEM O USO DE FÁRMACOS

► Métodos psicofísicos

Três técnicas psicológicas distintas foram desenvolvidas como um meio de facilitar o processo de nascimento e torná-lo uma

experiência emocional positiva: "parto natural", psicoprofilaxia e hipnose. O chamado *parto natural* foi desenvolvido por Grantly Dick-Read no início dos anos 1930 e popularizado em seu livro *Childbirth Without Fear*. A abordagem de Dick-Read enfatizava a redução da tensão para induzir relaxamento. A técnica psicoprofilática foi desenvolvida por Velvovski, que publicou os resultados desse trabalho da Rússia em 1950. Na Rússia, na metade dos anos 1950, ficou evidente que a psicoprofilaxia obstétrica era um substituto útil para a anestesia administrada de forma insatisfatória ou conduzida perigosamente para trabalho de parto e parto. Esse método foi mais tarde introduzido na França por Lamaze. A hipnose para alívio da dor tem atingido esforços periódicos de popularidade desde o início dos anos 1800 e depende do poder de sugestão.

Muitos obstetras argumentam que a psicoprofilaxia pode basicamente eliminar a dor de parto diminuindo a percepção cortical dos impulsos de dor em vez de deprimir a função cortical, como ocorre com a analgesia induzida por fármaco. Relaxamento, sugestão, concentração e motivação são fatores que superam outros métodos de preparação para o parto. Alguns deles estão intimamente relacionados à hipnose.

Essas técnicas podem reduzir significativamente a ansiedade, a tensão e o medo. Elas fornecem à parturiente uma compreensão valiosa das mudanças fisiológicas que ocorrem durante o trabalho de parto e o parto. Além disso, fornecem uma oportunidade de compreensão e comunicação mais próximas entre a paciente e seu companheiro, que pode ser uma fonte importante de conforto para ela durante o estressante processo do parto. Se as técnicas psicossociais não fazem mais do que isso, elas merecem o suporte do obstetra.

Os estudos realizados para avaliar a eficácia das técnicas psicossociais relataram resultados amplamente divergentes, com eficácia variando de 1 a 20% até 70 a 80%. O benefício global é melhor julgado pela própria parturiente, com validação pelas observações de atendentes. Como sem dúvida é o caso em outros aspectos da prática médica em que a proteção emocional e o relato subjetivo desempenham um papel na avaliação de tipos específicos de terapia, a personalidade e o nível de entusiasmo do médico podem influenciar fortemente as reações da paciente a uma determinada terapia. Os profissionais que são céticos das técnicas psicofísicas não podem esperar muito bons resultados utilizando-as.

Nenhuma dessas técnicas psicofísicas deve ser forçada em uma paciente, mesmo que seja por um profissional experiente. A paciente não deve sentir que irá fracassar se não escolher completar seu trabalho de parto e parto sem medicação analgésica. Deve ficar claro para a paciente desde o início que se espera que ela peça ajuda se quiser ou precisar. Considerando-se todos os aspectos, as técnicas psicofísicas devem ser vistas como adjuntos para outros métodos analgésicos em vez de substitutos para eles.

A eficácia da hipnose deve-se em parte aos mecanismos bem-conhecidos, embora não completamente compreendidos, pelos quais processos emocionais e outros processos mentais podem influenciar as respostas globais de uma pessoa à experiência de dor. Sugestão verbal e estimulação somatossensorial podem ajudar a aliviar o desconforto associado ao primeiro estágio do trabalho de parto. Além disso, estados hipnóticos

podem fornecer analgesia aparente e amnésia para experiências aflitivas, que provocam ansiedade. Por fim, as técnicas hipnóticas podem melhorar substancialmente a perspectiva e o comportamento da parturiente, reduzindo o medo e a apreensão. Contudo, determinados pontos práticos com relação à hipnose devem ser considerados, porque o tempo necessário para estabelecer uma relação adequada entre o médico e a paciente é maior do que o disponível no decorrer de uma prática médica movimentada.

AGENTES ANALGÉSICOS, AMNÉSICOS E ANESTÉSICOS

Comentários gerais e precauções

1. Se a paciente estiver psicologicamente preparada para sua experiência, ela precisará de menos medicação. Prever e eliminar seus medos durante o período pré-natal e o início do trabalho de parto. Nunca prometer um trabalho de parto sem dor.
2. Individualizar o tratamento de cada paciente, porque cada uma reage de forma diferente. Reações desfavoráveis a qualquer fármaco podem ocorrer.
3. Conhecer o fármaco que você pretende administrar. Estar familiarizado com suas limitações, perigos e contraindicações, bem como suas vantagens.
4. Todos os analgésicos dados para a mãe atravessarão a placenta. As medicações sistêmicas produzem níveis sanguíneos maternos e fetais mais altos do que os fármacos administrados regionalmente. Muitos fármacos possuem efeitos depressivos no sistema nervoso central. Embora eles possam ter o efeito desejado sobre a mãe, também podem exercer um efeito leve a grave sobre o feto ou o recém-nascido.

O fármaco ideal terá um efeito benéfico favorável sobre a mãe e um efeito depressivo mínimo sobre a prole. Nenhuma das medicações narcóticas e sedativas atualmente disponíveis usadas na obstetria tem efeitos maternos seletivos. A administração regional de anestésicos locais realizou esse objetivo em uma grande extensão porque os níveis séricos baixos maternos que são produzidos expõem o feto a quantidades insignificantes de fármacos.

Aspectos farmacológicos

A. Rota de administração

Técnicas sistêmicas de analgesia e anestesia incluem rotas de administração oral e parenteral. A administração parenteral inclui injeção subcutânea, intramuscular e intravenosa. Sedativos, tranquilizantes e analgésicos em geral são dados por injeção intramuscular. Em alguns casos, a rota intravenosa é preferida.

As vantagens da administração intravenosa são (1) impedimento de taxas variáveis de captação devido ao suporte vascular fraco na gordura ou no músculo; (2) início imediato do efeito; (3) titulação do efeito, evitando o "efeito máximo" de um bólus

intramuscular; e (4) doses efetivas menores devido ao início de ação mais precoce.

As desvantagens da injeção intravenosa são a injeção arterial inadvertida e o efeito depressivo da superdosagem, mas a vantagem de dosagem menor supera as desvantagens.

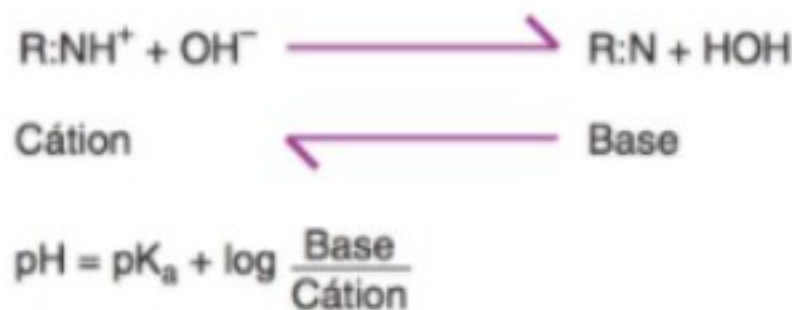
Sempre administrar a concentração mais baixa e a menor dose para obter o efeito desejado.

B. Fatores físicos e químicos

Os anestésicos penetram as células corporais passando por meio do limite da membrana lipídica. Essa membrana não é permeável a fármacos carregados (ionizados), mas é permeável a formas não ionizadas de fármacos. A maior parte da transferência de fármaco total depende do grau de solubilidade dos lipídeos, portanto os anestésicos locais são caracterizados por anéis aromáticos que são lipofílicos, e todos são solúveis em lipídeo. O radical amina intermediário de um anestésico local é uma base fraca que existe em soluções aquosas parcialmente como base livre não dissociada e parcialmente como cátion dissociado. A Figura 24-1 mostra o equilíbrio para tal existência e a equação de Henderson-Hasselbach, com a qual a proporção do anestésico nas formas carregadas e não carregadas pode ser determinada. A razão do cátion para a forma de base do fármaco é importante, porque a forma de base é responsável pela penetração e pela difusão de tecido do anestésico local, ao passo que a forma do cátion é responsável por analgesia local quando o fármaco entra em contato com o local de ação dentro do canal de sódio no axônio.

O pK_a de um fármaco é o pH no qual proporções iguais da base livre e da forma de cátion ocorrem. A maior parte dos anestésicos locais usados na analgesia obstétrica possuem valores de pK_a que variam de 7,7 a 9,1 (Quadro 24-1). Como o pH do sangue materno é igual ou maior do que 7,4, o pK_a de anestésicos locais é tão próximo que alterações significativas no equilíbrio ácido-básico materno e fetal podem resultar em fluxos na base *versus* as formas de cátion do fármaco. Por exemplo, um pH em elevação muda uma determinada quantidade de cátion anestésico local para a forma de base; inversamente, uma queda no pH gera a maior parte da forma catiônica.

Os fatores físicos são importantes na transferência de fármaco. Os fármacos com um peso molecular (PM) abaixo de 600 atravessam a placenta sem dificuldade, ao passo que aqueles com PM acima de 1.000, não. Uma molécula como a digoxina



▲ **Figura 24-1** Os anestésicos locais são bases fracas que coexistem como base livre não dissociada e cátion dissociado. Sua proporção pode ser calculada por meio da equação de Henderson-Hasselbach.

Quadro 24-1 Valores de pKa dos anestésicos locais mais comumente usados

Fármaco	Nome comercial	pKa
Bupivacaína	Marcaína	8,1
Cloroprocaína	Nesacaína	8,7
Etidocaína	Duranest	7,7
Lidocaína	Xilocaína	7,9
Ropivacaína	Naropin	8,0
Tetracaína	Pontocaína	8,5

(PM 780,95) atravessa a placenta ovina muito superficialmente. Os pesos moleculares da maior parte dos anestésicos locais são na variação de 200 a 300. A partir do aspecto físico, a maioria dos anestésicos locais atravessa a barreira materno-fetal por difusão simples, de acordo com os princípios da lei de Fick (Fig. 24-2), que afirma que a taxa de difusão de um fármaco depende do gradiente de concentração do mesmo entre os compartimentos materno e fetal e a relação da espessura e da superfície total disponível para transferência.

C. Transferência placentária

Fatores que não as propriedades físicas ou químicas de um fármaco podem afetar sua transferência por meio da placenta. Esses fatores incluem a velocidade e a rota de administração do fármaco e a distribuição, o metabolismo e a excreção do fármaco pela mãe e pelo feto. A lei de Fick pode parecer um método simples de determinar a transferência de fármaco, mas existem outras complexidades: o fluxo sanguíneo diferencial em qualquer lado da placenta, o volume de sangue materno e fetal, e vários desvios no espaço intervilloso que são determinantes importantes da quantidade final de fármaco que um feto pode receber. Determinados distúrbios maternos, tais como doença cardiovascular hipertensiva, diabetes e pré-eclâmpsia e eclâmpsia podem alterar o fluxo sanguíneo placentário e de alguma forma afetar a extensão da distribuição de fármaco.

À medida que a placenta amadurece, a espessura da camada trofoblástica epitelial diminui progressivamente. Essa redução pode fazer a espessura das camadas de tecido entre os compartimentos materno e fetal diminuir 10 vezes (a partir de até 25 µm

$$Q/T = K \left[\frac{A(C_M - C_F)}{D} \right]$$

▲ **Figura 24-2** Lei de Fick. A, área de superfície disponível para transferência de fármaco; C_M , concentração de fármaco materna; C_F , concentração de fármaco fetal; D, espessura da membrana; K, constante de difusão do fármaco; Q/T, velocidade de difusão.

no início da gestação até 2 µm no termo em algumas espécies). À medida que a gestação avança, a área de superfície da placenta também aumenta. No termo, essas mudanças na estrutura física tendem a favorecer a transferência melhorada de fármacos por meio da placenta.

A transferência placentária é afetada pelo pH do sangue nos dois lados da placenta. O pH do sangue no lado fetal da placenta normalmente é 0,1 a 0,2 U mais baixo do que do lado materno. Portanto, a passagem de fármaco para a unidade fetal resulta em uma tendência da existência de maior quantidade de fármaco no estado ionizado. Como o equilíbrio materno-fetal é estabelecido apenas entre a fração não ionizada do fármaco em qualquer lado da barreira, esse diferencial fisiológico irá facilitar a transferência materno-fetal de fármaco. Com mais fármaco na forma ionizada na unidade fetal, o novo equilíbrio que surge resulta em uma carga de fármaco total maior (ionizada mais não ionizada) no feto. Como os valores de pKa de anestésicos locais comumente usados são mais próximos do pH do sangue materno, esses agentes tendem a se acumular no lado fetal da placenta. Isso também é verdadeiro de outros fármacos básicos como morfina, meperidina e propranolol. Diminuições adicionais no pH fetal levam à inclusão de fármaco adicional no feto. Para fármacos ácidos (p.ex., tiopental) a mudança na concentração de fármaco total é na direção oposta, isto é, para o lado materno da placenta.

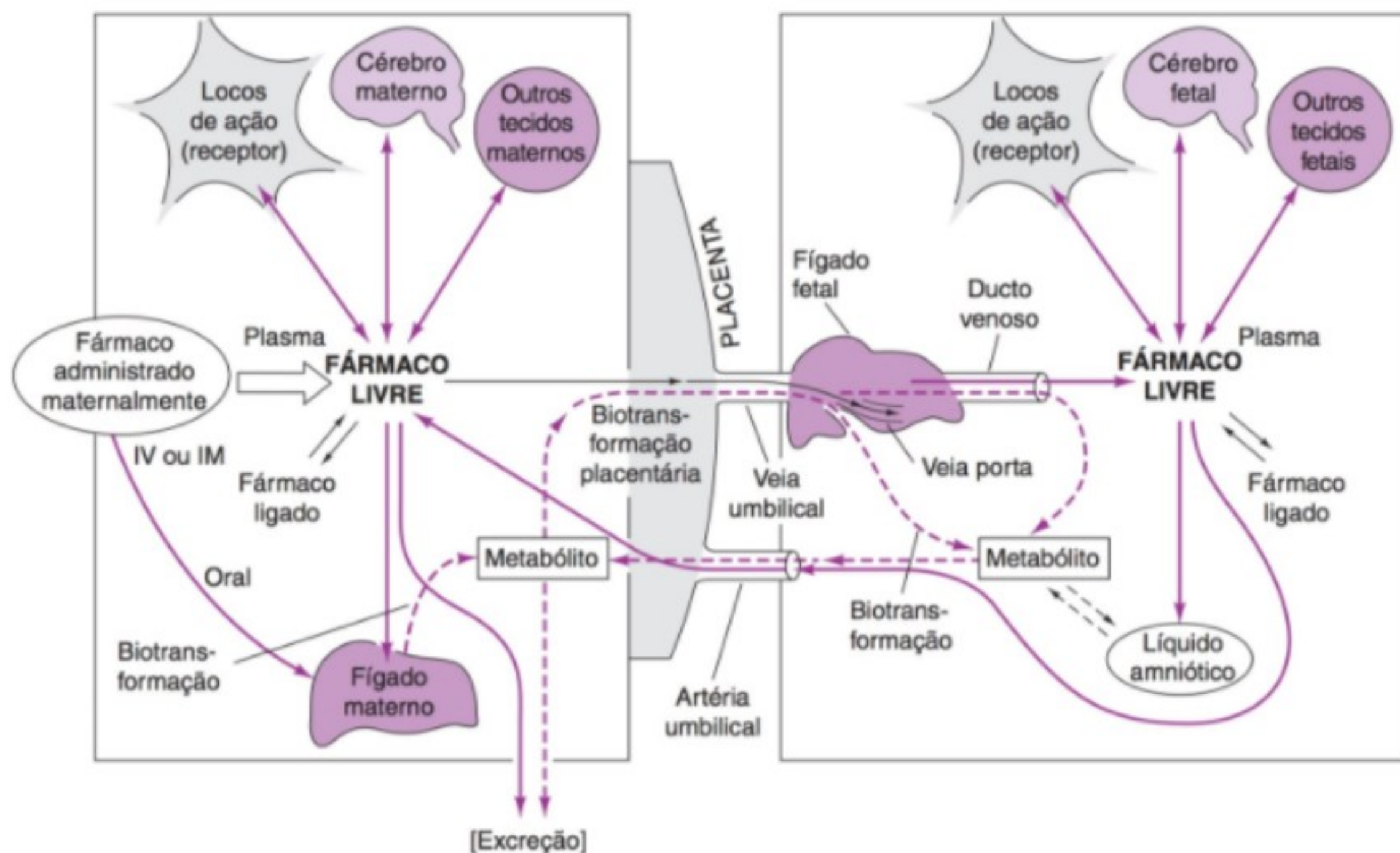
Em resumo, a velocidade de transferência de um fármaco é governada principalmente por (1) solubilidade lipídica, (2) grau de ionização do fármaco, (3) fluxo sanguíneo placentário, (4) peso molecular, (5) metabolismo placentário e (6) ligação de proteína.

D. Distribuição fetal

Após um fármaco depositado no compartimento materno passar pela barreira materno-fetal, ele deve alcançar o feto e sofrer distribuição (Fig. 24-3). A resposta do feto e do recém-nascido depende da concentração do fármaco nos órgãos ricos em vasos, tais como o cérebro, o coração e o fígado. Os fármacos transferidos do compartimento materno para o fetal da placenta são então diluídos antes da distribuição para os vários órgãos vitais fetais. Cerca de 85% do sangue na veia umbilical, que passa da placenta para o feto, passa por meio do fígado fetal e depois para dentro da veia cava inferior. O restante contorna o fígado e entra na veia cava principalmente via ducto venoso. Uma mistura de sangue que vem das extremidades inferiores, das vísceras abdominais, das extremidades superiores e do tórax reduz ainda mais a concentração de fármaco. O sangue do átrio direito desvia da direita para a esquerda por meio do forame oval para dentro do átrio esquerdo, resultando em uma concentração final no lado esquerdo do coração, que é apenas levemente mais baixa do que na veia cava.

A quantidade de fármaco que por fim alcança um órgão vital está relacionada àquela do suporte de sangue do órgão. Como o sistema nervoso central é o órgão fetal mais altamente vascularizado, ele recebe a maior quantidade de fármaco. Uma vez que o fármaco alcança o fígado fetal, ele pode ser ligado à proteína ou metabolizado.

A captação de fármaco por tecidos fetais pode ser muito rápida após administração intravenosa ou peridural. Concentrações



▲ **Figura 24-3** Relação entre compartimentos maternos e fetais e distribuição de fármacos entre eles. O fármaco passa do compartimento materno, via placenta (uma barreira parcial), para o compartimento fetal, onde os princípios de dinâmica do fármaco (i.e., distribuição, biotransformação e excreção) determinam os níveis nos tecidos de órgãos específicos eventuais. Existe uma barreira puramente mecânica entre os compartimentos maternos e fetais, que atinge importância no final do primeiro e no segundo estágios do trabalho de parto — o cordão umbilical, que é suscetível à oclusão parcial e total.

mensuráveis de anestésicos locais foram encontradas nos tecidos fetais em até 1 a 2 minutos após a injeção. A solubilidade lipídica de um fármaco é importante para desenvolver concentrações maiores em determinados órgãos com alto conteúdo lipídico, como a suprarrenal, os ovários, o fígado e o cérebro.

O metabolismo e a excreção do fármaco são os aspectos finais do quadro de distribuição fetal. O fígado fetal é capaz de metabolizar fármacos e vários substratos já no segundo trimestre, uma capacidade que melhora até o termo. Narcóticos e sedativos são metabolizados muito mais lentamente pelo fígado fetal, produzindo um efeito prolongado dessas substâncias no recém-nascido que é exposto no útero. Por fim, a capacidade do feto em excretar drogas também é reduzida pela função renal reduzida.

► Analgésicos e anestésicos sistêmicos

A. Sedativos (hipnóticos)

O principal uso de fármacos sedativos e hipnóticos é produzir sonolência. Por muitos anos, esses fármacos eram os únicos disponíveis para reduzir a ansiedade e induzir sonolência. A fase latente do primeiro estágio do trabalho de parto pode ser

tratada por suporte psicológico isolado ou utilização de compostos sedativos e hipnóticos. O suporte psicológico pode ser complementado pelo uso de sedativos. Quando utilizados de forma adequada, esses fármacos induzem tranquilidade e uma maior sensação de bem-estar. Eles são analgésicos fracos e não elevam visivelmente o limiar de dor em pacientes conscientes. Não ocorre amnésia. O trabalho de parto pode ser demorado por grandes doses de sedativos, especialmente quando administrados muito cedo no primeiro estágio.

O uso de barbitúricos isolados para analgesia obstétrica não é prática comum e deve ser desestimulado. A dose necessária é perigosa para o feto, que é extremamente sensível à depressão do sistema nervoso central por esses fármacos. Apneia periódica e até mesmo a abolição de todos os movimentos duram mais que os efeitos dos barbitúricos na mãe.

B. Tranquilizantes e amnésicos

Esses fármacos são usados principalmente para aliviar a apreensão e a ansiedade e para produzir calma. Adicionalmente, eles podem potencializar os efeitos de outros sedativos. Um efeito potencializador do analgésico é muitas vezes solicitado para

esse grupo de agentes, mas não foi definitivamente demonstrado. Hidroxizina e diazepam são tranquilizantes-anestésicos populares. A escopolamina, que era muito popular na obstetrícia no passado, não produz analgesia, mas tem um efeito sedativo leve e amnésico acentuado. A escopolamina não é mais utilizada, porque a amnésia produzida é excessiva e prolongada. O diazepam deve ser evitado durante o trabalho de parto, porque ele tem uma meia-vida química longa, que é ainda mais prolongada no neonato. O diazepam atravessa prontamente a placenta e é encontrado em concentrações significativas no plasma fetal. Atualmente, o diazepam não é recomendado se o neonato for prematuro, por causa do risco de icterícia. Outros efeitos colaterais potenciais relacionados ao uso de diazepam são hipotonia fetal, hipotermia e uma perda de variabilidade batimentos na frequência cardíaca fetal.

Uma das controvérsias sobre o diazepam diz respeito ao conteúdo de tampões de benzoato de sódio e de ácido benzoico. Os dois compostos são potentes desacopladores do complexo bilirrubina-albumina e alguns investigadores sugeriram que o neonato pode ser mais suscetível à icterícia em virtude do nível aumentado de bilirrubina circulante livre. Contudo, como o diazepam injetável é efetivo no tratamento de transtornos convulsivos do recém-nascido, retirada de opiáceo e tetania e porque ele é visto como um adjunto útil na analgesia obstétrica, foi realizado um estudo em animais nos quais quantidades comparáveis de benzoato de sódio eram injetadas para determinar se quantidades significativas de bilirrubina estariam disponíveis na circulação. Midazolam, uma benzodiazepina solúvel em água de ação curta, parece ser destituída dos efeitos neonatais vistos com diazepam e é mais rapidamente eliminada. Em pequenas doses, ela pode concebivelmente tornar-se um ansiolítico útil para a paciente em trabalho de parto. O midazolam é 3 a 4 vezes mais potente do que o diazepam e há uma breve demora no início de seu efeito sedativo após injeção intravenosa. As doses devem ser mantidas abaixo de 0,075 mg/kg para evitar amnésia anterógrada excessiva.

C. Analgésicos narcóticos

Os fármacos analgésicos sistêmicos (incluindo narcóticos) são comumente usados no primeiro estágio do trabalho de parto, porque produzem um estado de analgesia e elevação do humor. Os fármacos preferidos são codeína 60 mg via intramuscular ou meperidina 50 a 100 mg via intramuscular ou 25 a 50 mg (titulada) de forma intravenosa. A combinação de morfina e escopolamina foi popular no passado por seu efeito de "sono do crepúsculo", mas hoje raramente é usada. Os efeitos indesejáveis comuns dessa combinação de fármacos são náusea e vômito, supressão da tosse, estase intestinal e diminuição na frequência, intensidade e duração das contrações uterinas no início do primeiro estágio do trabalho de parto. Além disso, a amnésia é excessiva para essas pacientes.

A morfina não é usada nas pacientes em trabalho de parto ativo por causa da depressão respiratória excessiva vista no neonato comparada com doses equipotentes de outros narcóticos. Os fetos que são de baixa idade gestacional, são pequenos para o período ou sofreram trauma ou trabalho de parto longo são mais suscetíveis à narcose.

O fentanil é um narcótico sintético popular que tem sido usado na obstetrícia nos compartimentos sistêmico e peridural. Seu uso no compartimento peridural teve sucesso quando combinado com pequenas quantidades e baixas concentrações de bupivacaína. Os dados que sustentam seu uso vêm da Europa e dos Estados Unidos.

Sufentanil é um derivado do fentanil com potência e lipofili-idade aumentadas. Ele é amplamente usado para analgesia intratecal e peridural durante o trabalho de parto. Efeitos adversos potenciais do sufentanil incluem possível deposição placentária e depressão respiratória neonatal. Adicionar sufentanil intratecal ou peridural à bupivacaína melhora a analgesia do trabalho de parto, com início mais rápido e duração mais longa comparado com bupivacaína isolada. A dose comum é 3 a 5 µg intratecal e 10 a 15 µg peridural.

Remifentanil é um recente opioide sintético de ação ultracurta com início rápido (aproximadamente 1 minuto) após administração intravenosa. Ele é rapidamente metabolizado por esterases de tecido e de sangue não específicas, não dependendo da função renal ou hepática e sucessivamente não se acumula no feto. Esse início e eliminação rápidos facilitam seu uso efetivo e seguro durante o trabalho de parto. O remifentanil tem sido administrado como analgesia intravenosa para trabalho de parto usando uma variedade de métodos, incluindo infusão basal, bólus de PCA (analgesia controlada pelo paciente) (com ou sem infusão basal) e infusões alvo-controladas.

Butorfanol (Stadol) é um analgésico parenteral sintético que tem agonista e antagonista de propriedades opioides. Ele é cinco vezes mais potente do que a morfina e 40 vezes mais potente que a meperidina. As doses típicas são 1 a 2 mg via intravenosa ou intramuscular a cada 3 a 4 horas. O início da analgesia é dentro de poucos minutos após injeção intravenosa. Há menos depressão respiratória comparada com uma dose equivalente de morfina devido ao efeito máximo a partir de suas propriedades agonistas-antagonistas. Essa propriedade torna o butorfanol particularmente útil para analgesia no trabalho de parto, quando a depressão respiratória do feto/neonato é uma preocupação.

Nalbufina (Nubain) é um opioide agonista/antagonista misto similar ao butorfanol comumente usado para analgesia de trabalho de parto parenteral. Sua potência é equivalente a da morfina em uma base de miligrama. O início de ação após injeção intravenosa é 2 a 3 minutos, com duração de 5 a 6 horas. A dose comum é 10 a 20 mg via intravenosa a cada 4 a 6 horas. Ela é metabolizada predominantemente pelo fígado e excretada pelo rim.

D. Tiobarbitúrico

Anestésicos intravenosos como o tiopental e o tiamilal são amplamente usados na cirurgia geral. Contudo, menos de 4 minutos após um tiobarbitúrico ser injetado na veia da mãe, as concentrações do fármaco no sangue materno e fetal serão iguais. A mãe perderá a consciência e os reflexos protetores das vias aéreas com uma dose de tiopental de 1,5 a 2 mg/kg; portanto, ele deve ser usado apenas em associação com anestesia endotraqueal geral. Doses de tiopental de 3 a 4 mg/kg são utilizadas para indução de anestesia geral.

E. Propofol

Propofol é um agente de indução mais recente que foi introduzido na prática nos Estados Unidos no início dos anos 1990. Como um agente de indução, ele é similar aos barbitúricos na depressão cardíaca leve e perda de tônus vasomotor periférico. Ele oferece as vantagens de depuração rápida, duração de ação curta, propriedades antieméticas e risco reduzido de reatividade das vias aéreas. Ele é um agente ideal para indução de anestesia geral em uma dose de 2 mg/kg em parturientes. Ele também pode ser usado em incrementos de 10 a 20 mg durante a cirurgia sob bloqueio regional para tratar náusea e vômitos. Os escores de Apgar neonatal e os gases umbilicais são similares após a indução com propofol ou barbitúricos.

F. Etomidato

O etomidato é um agente de indução intravenoso que tem sido usado na anestesia obstétrica desde 1979. Ele produz um início rápido da anestesia com efeitos cardiorrespiratórios mínimos. Essa propriedade torna-o ideal para parturientes que são hemodinamicamente instáveis ou que não tolerariam grandes alterações hemodinâmicas. Com uma dose de indução de 0,2 a 0,3 mg/kg, o etomidato sofre uma rápida hidrólise que leva à recuperação rápida. O etomidato atravessa a placenta rapidamente; contudo, grandes variações na razão VU/VM (veia umbilical: veia materna) (0,04 a 0,5) foram relatadas. O etomidato pode causar dor no local de injeção e movimentos musculares involuntários em algumas pacientes.

G. Ketamina

A fenciclidina derivada da ketamina produz anestesia por uma interrupção dissociativa de trajetos aferentes a partir da percepção cortical. Ela se tornou um agente adjunto útil e amplamente usado na obstetrícia porque o estado cardiovascular materno e o fluxo sanguíneo uterino são bem mantidos. A analgesia materna efetiva resulta de baixas doses de 0,25 a 0,5 mg/kg, mas sem perda de consciência ou de reflexos protetores. Contudo, a margem de segurança é estreita, e, portanto, ela deve ser utilizada apenas por médicos capazes de segurar facilmente e proteger as vias aéreas se ocorrer perda de consciência. Para parto por cesariana, a indução anestésica geral pode ser produzida com 1 a 2 mg/kg de forma intravenosa. A cetamina estimula o sistema cardiovascular para manter a frequência cardíaca, a pressão sanguínea e o débito cardíaco. Ela é útil no cenário de perda sanguínea importante, quando a indução rápida de anestesia geral é requerida. Contudo, tem efeitos alucinógenos significativos que limitam sua utilidade na obstetrícia.

H. Anestésicos inalatórios

Os anestésicos inalatórios são administrados como um componente de anestesia geral. No passado, os anestésicos inalatórios eram dados durante o trabalho de parto em concentrações subanestésicas para tratar a dor da contração, mas eles não são mais utilizados para essa indicação. A administração desses gases por máscara para a paciente consciente em trabalho de parto pode

resultar em obstrução das vias aéreas, aspiração e hipoxia. Além disso, os gases vaporizados iriam contaminar inaceitavelmente o ambiente da sala de parto, porque a expulsão efetiva dos gases da sala não é possível. Por fim, de todos os anestésicos voláteis utilizados atualmente, apenas o óxido nitroso tem propriedades analgésicas em concentrações subanestésicas.

Os anestésicos inalatórios mais comumente utilizados na gravidez são óxido nitroso, sevoflurano, desflurano e isoflurano. Todos esses fármacos atravessam prontamente a placenta e produzem concentrações sanguíneas significativas no feto. Durante a breve exposição aos gases anestésicos administrados maternamente, o feto não é afetado de forma adversa. O débito cardíaco fetal é levemente reduzido por esses fármacos, mas o fluxo sanguíneo de órgão crítico não é afetado e o estado ácido-básico fetal fica inalterado. A exposição às concentrações alveolares mínimas de gases anestésicos por mais de 15 minutos está associada com escores de Apgar reduzidos, mas outros parâmetros de bem-estar do feto e do recém-nascido não são prejudicados.

A parturiente a termo é mais sensível aos efeitos anestésicos de todos os anestésicos inalados, presumivelmente como um resultado de níveis elevados de progesterona. Essa sensibilidade aumentada de 20 a 30% comparada com pacientes não grávidas coloca a paciente em risco aumentado para obnubilação e aspiração; portanto, esses fármacos não devem ser administrados sem preparação para intubação endotraqueal. Agentes voláteis (exceto N_2O) produzem relaxamento uterino, e altas concentrações devem ser evitadas durante o parto para prevenir atonia uterina e hemorragia pós-parto. Em concentrações baixas (menos de 1%), eles produzem amnésia e seus efeitos tocolíticos são facilmente neutralizados por infusões-padrão de ocitocina (Pitocin).

ANESTESIA REGIONAL

A anestesia regional é atingida por injeção de um anestésico local (Quadro 24-2) ao redor dos nervos que passam dos segmentos espinais para os nervos periféricos responsáveis pela inervação sensorial de uma porção do corpo. Mais recentemente, os narcóticos foram adicionados aos anestésicos locais para melhorar a analgesia e reduzir alguns efeitos colaterais dos anestésicos locais. Os bloqueios regionais dos nervos usados na obstetrícia incluem os seguintes: (1) bloqueio peridural lombar e peridural caudal, (2) bloqueio subaracnoide (espinal), (3) bloqueio peridural espinal combinado, e (4) bloqueio pudendo.

A infiltração de um fármaco anestésico local e analgesia de bloqueio pudendo carregam riscos mínimos. Os perigos aumentam com a quantidade de fármaco utilizado. A segurança e a adequabilidade da anestesia regional dependem da seleção apropriada do fármaco e da paciente e do conhecimento, experiência e habilidade do obstetra no diagnóstico e no tratamento de possíveis complicações. Anestesia condutiva maior e anestesia geral na obstetrícia requerem conhecimento e experiência especializados junto com monitoração materna e fetal intensiva. Esse campo de experiência tem se desenvolvido como uma subespecialidade dentro da anestesia, refletindo a necessidade de compreensão especializada da paciente obstétrica e de sua resposta, e das respostas fetais à anestesia.

Quadro 24-2 Fármacos utilizados para anestesia local

	Tetracaína (Pontocaína)	Lidocaína (Xilocaína)	Bupivacaína (Marcaína)	Cloroprocaina (Nesacaína)	Ropivacaína (Naropin)
Potência*	10	2-3	9-12	3	9-12
Toxicidade*	10	1-1,5	4-6	1	3-4
Estabilidade	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
Dose máxima total	50-100 mg	350-500 mg	175-200 mg	800-1.000 mg	200-250 mg
Infiltração					
Concentração	0,05-0,1%	0,5-1%	0,25%	1-2%	0,2-0,5%
Início	10-20 min	3-5 min	5-10 min	3-5 min	5-10 min
Duração	1½-3 h	1-2 h	1½-4 h	30-60 min	1½-4 h
Bloqueio nervoso					
Concentração	0,25-0,5%	1-2%	0,25-0,5%	2%	0,5-1%
Início	20-30 min	10-20 min	20-30 min	10-20 min	20-30 min
Duração	3-10 h	2-4 h	4-12 h	30-60 min	5-8 h
Peridural					
Concentração	—	1-2%	0,06-0,5%	2-3%	0,05-1%
Início	—	5-15 min	15-20 min	5-10 min	15-20 min
Duração	—	1-2 h	2-5 h	30-60 min	2-4 h
Subaracnoide					
Concentração	0,25-1%	2-5%	0,5-0,75%	2%	0,5-1%
Dose	5-20 mg	40-100 mg	0,75-15 mg	35-50 mg	15-22,5 mg
Início	Rápido	Rápido	Rápido	Rápido	Rápido
Duração	90-200 min	45-90 min	75-150 min	30-45 min	75-150 min

*Comparado com procaina.

► Seleção da paciente

A anestesia regional é apropriada para analgesia do trabalho de parto, cesariana e outros procedimentos cirúrgicos obstétricos (p.ex., ligadura tubária pós-parto, cerclagem cervical). Muitas pacientes preferem permanecer acordadas; contudo, ocasionalmente uma escolha é feita para fornecer anestesia geral.

O anestesiológista avaliará a paciente para determinar os riscos relativos da anestesia geral *versus* regional. Por exemplo, algumas formas de doença cardíaca valvular podem contraindicar bloqueio regional e a anestesia geral pode ser considerada mais apropriada. Outras contraindicações para a anestesia regional incluem infecção, coagulopatia, hipovolemia, doença neurológica progressiva e recusa da paciente.

► Preparação da paciente

A mulher que é bem informada e que tem uma boa comunicação com seu médico geralmente é uma candidata calma e cooperativa para anestesia regional ou geral. A paciente e seu companheiro devem ser bem informados no início da gravidez sobre as opções de anestesia para o trabalho de parto, bem como para cesariana se for preciso. O anestesiológista pode estar envolvido no início da gravidez se a paciente tiver preocupações especiais sobre a anestesia (história familiar de risco anestésico, cirurgia prévia nas costas, problemas de coagulação). Alguns hospitais

possuem profissionais de pré-avaliação de anestesia obstétrica que lidam com essas preocupações.

► Agentes anestésicos locais

Um fármaco anestésico local bloqueia o potencial de ação dos nervos quando seus axônios são expostos à medicação. Os agentes anestésicos locais agem modificando a permeabilidade iônica da membrana celular para estabilizar seu potencial de repouso. Quanto menor a fibra nervosa, mais sensível ela é aos anestésicos locais porque a suscetibilidade de fibras nervosas individuais é inversamente proporcional ao diâmetro transversal das fibras. Por conseguinte, com anestesia regional, a percepção que a paciente tem de toque leve, dor e temperatura e sua capacidade para controle vasomotor são embotadas mais rapidamente e com uma menor concentração do fármaco do que a percepção de pressão ou a função dos nervos motores para os músculos estriados. A exceção a essa regra é a sensibilidade das fibras nervosas autônomas que são bloqueadas pela concentração mais baixa de anestésico local apesar de serem maiores do que alguns nervos sensoriais.

Apenas os fármacos anestésicos que são completamente reversíveis e não irritantes e que causam toxicidade mínima são clinicamente aceitos. Outras propriedades desejáveis de agentes anestésicos regionais incluem rapidez de início, previsibilidade de duração e facilidade de esterilização. O Quadro 24-2 resume

os anestésicos locais comumente utilizados na obstetrícia e na ginecologia, junto com seus usos e doses.

Todos os anestésicos locais possuem determinados efeitos colaterais relacionados a doses indesejáveis quando absorvidos sistemicamente. Todos esses fármacos são capazes de estimular o sistema nervoso central e podem causar bradicardia, hipertensão ou estimulação respiratória no nível medular. Além disso, eles podem produzir ansiedade, excitação ou convulsões no nível cortical ou subcortical. Essa resposta estimula convulsões tônicoclônicas porque é acompanhada por depressão, perda de controle vasomotor, hipotensão, depressão respiratória e coma. Tal episódio de depressão cardiovascular indireta muitas vezes é acentuado por um efeito vasodilatador direto e depressivo miocárdico. O último é comparável à ação de quinidina. Esse efeito explica por que a lidocaína é útil para o tratamento de determinadas arritmias cardíacas.

Cloroprocaína é um derivado do éster que era popular nos anos 1970 principalmente por causa de seu início rápido e curta duração de ação, e sua baixa toxicidade ao feto. Ela é metabolizada por colinesterase no plasma e portanto não demanda degradação da enzima hepática, como fazem os derivados de amida mais complexos e de ação mais longa. A cloroprocaína tem uma meia-vida de 21 segundos no sangue adulto e de 43 segundos no sangue neonatal. Os efeitos tóxicos diretos sobre o feto são minimizados porque menos drogas estão disponíveis para transferência no compartimento materno.

A potência da cloroprocaína é comparável a da lidocaína e da mepivacaína e o fármaco é três vezes mais potente do que a procaína. Em média seu início de ação varia de 6 a 12 minutos e persiste por 30 a 60 minutos, dependendo da quantidade utilizada. A cloroprocaína é muitas vezes utilizada para cesariana de urgência quando o cateter peridural já está colocado para evitar anestesia geral.

Bupivacaína, o anestésico local de amida, está relacionado à lidocaína e à mepivacaína mas tem algumas propriedades físico-químicas muito diferentes. Ela tem uma solubilidade lipídica muito mais alta, um grau mais alto de união à proteína plasmática materna e uma ação mais prolongada. Mais do que com outros anestésicos locais, a concentração de bupivacaína pode ser reduzida para produzir bloqueio sensorial com bloqueio motor mínimo. Como a injeção de bupivacaína para alívio da dor no trabalho de parto hoje é principalmente na forma de pequeno volume contínuo e administração de concentração mínima via mecanismo de bombeamento, as complicações antes motivo de preocupação, como hipotensão e convulsões, agora são raras.

É necessário precaução quanto à administração de bupivacaína para cesariana. Esse fármaco esteve envolvido em determinadas catástrofes cardiovasculares associadas com injeção inicial do mesmo, tais como paradas cardíacas que eram refratárias às tentativas de ressuscitação totais e apropriadas. Embora essas catástrofes sejam raras, o profissional é aconselhado a injetar não mais do que 5 mL do fármaco em qualquer momento, esperar 4 a 5 minutos, depois repetir o procedimento até o volume desejado ser liberado. A concentração máxima de bupivacaína permitida atualmente pelo Food and Drug Administration (FDA) para anestesia peridural obstétrica é de 0,5%. A dose maior que 3 mg/

kg é atualmente considerada tóxica. A segurança da bupivacaína pode ser aumentada se ela for administrada em doses fracionadas (p.ex., 5 mL a cada 5 minutos).

A ropivacaína é um anestésico local de amida mais recente, introduzido nos Estados Unidos na metade dos anos 1990. Ela é menos solúvel em lipídeos do que a bupivacaína, e estudos iniciais sugeriram que ela produzia menos bloqueio motor e era menos cardiotoxicidade do que sua bupivacaína homóloga. Estudos posteriores foram menos convincentes em documentar eficácia e segurança melhoradas, mas a ropivacaína tem substituído a bupivacaína em algumas instituições. Há um estudo em andamento sobre a segurança e a eficácia da levobupivacaína, o isômero levorrotatório da bupivacaína, que também pode ser menos cardiotoxicidade do que sua molécula racêmica. Esses dois recentes anestésicos locais de amida são utilizados em doses e em concentrações similares às da bupivacaína.

► Analgesia de infiltração local

A infiltração local do tecido de soluções diluídas de fármacos anestésicos geralmente produz resultados satisfatórios porque o alvo é a fibra nervosa fina. Todavia, devem-se manter em mente os perigos de toxicidade sistêmica quando grandes áreas são anestesiadas ou quando a reinjeção é necessária. É boa prática, portanto, calcular com antecedência os miligramas de fármaco e o volume de solução que podem ser necessários para manter a dose total abaixo da dose tóxica aceita.

A infiltração dentro ou próximo da área de inflamação é contraindicada. As injeções nessas zonas podem ser seguidas por absorção sistêmica rápida do fármaco como um resultado de vascularidade aumentada dos tecidos inflamados. Além disso, a injeção pode introduzir ou agravar a infecção.

► Técnicas de analgesia regional

A. Bloqueio peridural lombar

Essa técnica analgésica é bem adequada para anestesia obstétrica. Utilizam-se injeções em bólus ou infusão contínua de anestésicos locais para trabalho de parto, parto vaginal ou cesariana. Os narcóticos são adicionados para suplementar a qualidade do bloqueio.

Após a paciente ser avaliada, um bloqueio peridural pode ser colocado uma vez que o trabalho de parto é estabelecido. Doses de fármaco podem ser ajustadas à medida que as circunstâncias mudam. O cateter pode ser utilizado para cirurgia e para analgesia pós-operatória se necessário. O segundo estágio do trabalho de parto é prolongado por anestesia peridural; contudo, a duração do primeiro estágio não é afetada. O uso de fórceps de alívio é aumentado, mas o resultado fetal não é adversamente afetado por bloqueio peridural.

A técnica de bloqueio peridural deve ser exata, e ocasionalmente ocorre anestesia espinal (alta) maciça inadvertida. Outras reações indesejáveis incluem a síndrome da absorção rápida (hipotensão, bradicardia, alucinações e convulsões), dor nas costas pós-parto e parestesias. O bloqueio peridural deve erradicar a dor entre T10 e L1 durante o primeiro estágio do trabalho de

parto e entre T10 e S5 durante o segundo estágio do trabalho de parto.

O procedimento é como segue. Injetar 3 mL de uma solução aquosa de lidocaína a 1,5% ou agente similar no cateter como uma dose de teste. Se a anestesia espinal não ocorrer após 5 a 10 minutos, injetar mais 5 mL. Injetar 10 mL da solução anestésica no total para realizar lentamente um grau adequado e um nível apropriado de anestesia. Uma vez que o bloqueio é estabelecido, uma infusão contínua de 10 a 12 mL/h manterá o bloqueio para o trabalho de parto. A bupivacaína a 0,125 a 0,25% é muitas vezes usada para bloqueio peridural, com 2 a 5 µg/mL de fentanil na mistura peridural.

A mãe é mantida em uma posição em cunha ou lateral para prevenir compressão aortocaval. A simpatectomia produzida pelo bloqueio predispõe a paciente à formação de lago venoso e retorno venoso reduzido. A pressão arterial materna deve ser aferida com frequência enquanto houver efeito peridural.

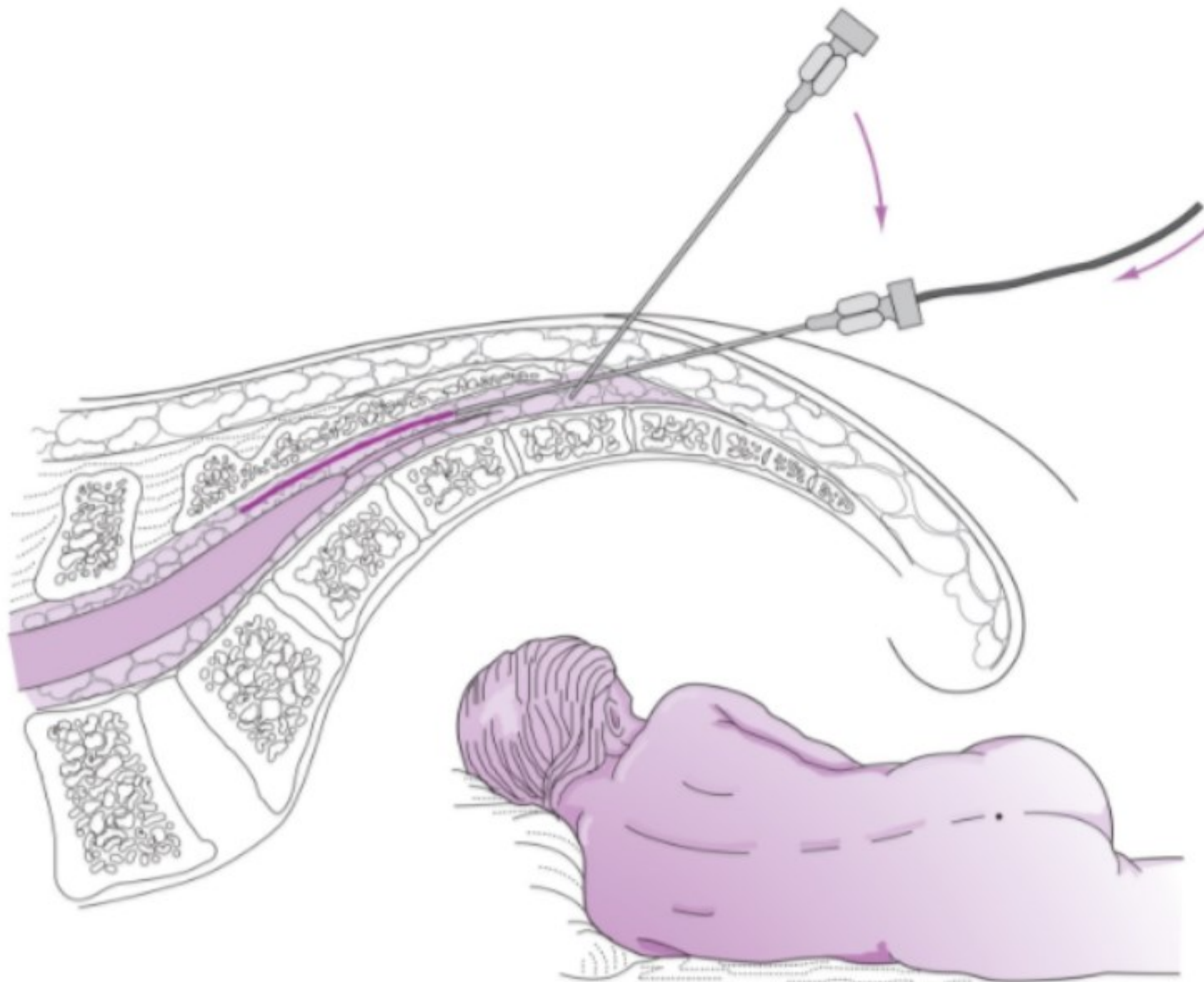
B. Bloqueio caudal

A anestesia caudal (Fig. 24-4) é um bloqueio peridural abordado por meio do espaço caudal. Ela pode fornecer bloqueio sacral

seletivo para o segundo estágio do trabalho de parto; contudo, hoje raramente é utilizada devido a complicações específicas para a paciente obstétrica. A descida da cabeça fetal contra o períneo, além do edema sacral no termo, oculta as marcas do hiato sacral. Isso torna o procedimento caudal tecnicamente desafiador, e relatos de transfixação do reto e punção do crânio fetal com a agulha peridural têm levado muitos anesthesiologistas a evitar essa técnica. A anestesia peridural lombar é considerada uma alternativa mais segura.

C. Anestesia espinal (subdural)

A anestesia espinal atualmente é o anestésico de escolha para cesariana. A anestesia espinal pode ser realizada mais rapidamente do que a anestesia peridural e fornece condições operatórias ideais, incluindo bloqueio motor e sensorial denso. O início da simpatectomia é mais abrupto do que com o bloqueio peridural, portanto deve-se tomar cuidado para assegurar que a paciente está adequadamente pré-carregada com 1,5 a 2 L de solução salina antes de realizar a técnica. Atualmente, a anestesia espinal é utilizada com menos frequência para aliviar a dor do parto e o terceiro estágio do trabalho de parto. As vantagens



▲ **Figura 24-4** Cateter caudal no local para anestesia caudal contínua.

da anestesia espinal são que a mãe permanece consciente para testemunhar o parto, não são necessários anestésicos de inalação ou fármacos analgésicos, a técnica não é difícil e um bom relaxamento do soalho pélvico e do canal de parto inferior é atingido. A anestesia imediata é atingida dentro de 5 a 10 minutos. A dose de anestésico espinal é pequena. As complicações são raras e fáceis de tratar. Contudo, ocorre cefaleia espinal em 1 a 2% das pacientes.

D. Analgesia espinal e peridural combinadas

O uso de anestesia espinal e peridural combinada (EEC) tornou-se popular na metade dos anos 1990 como uma alternativa à anestesia peridural para trabalho de parto. Uma pequena dose de anestésico local e narcótico (2,5 mg de bupivacaína e 25 µg de fentanil) é injetada por uma agulha espinal, que é introduzida por meio da agulha peridural e avança para o espaço intratecal. A agulha espinal é retirada e o cateter peridural é colocado para uso posterior. A medicação espinal produz alívio imediato da dor e bloqueio motor mínimo e pode permitir ambulação. Mais tarde no trabalho de parto, o cateter peridural é utilizado para infusão contínua de solução peridural, similar àquele descrito para anestesia peridural padrão no trabalho de parto.

Difamadores de EEC argumentam que a técnica pode aumentar a incidência de cefaleia de punção pós-lombar e que a ambulação mesmo após injeção espinal de dose baixa é insegura para a mãe e para o bebê. Por fim, como o método é tecnicamente incômodo, ele pode ser associado com taxas mais altas de complicações, embora os estudos não sustentassem essa afirmação.

A consequência mais séria de anestesia espinal ou peridural é a mortalidade materna. Mortes maternas associadas ao uso de bupivacaína a 0,75% para cesariana e trabalho de parto foram relatadas no final dos anos 1980, induzindo o FDA a banir o uso desse fármaco na obstetrícia. Essas mortes foram atribuídas à captação venosa do fármaco e à depressão miocárdica imediata e duradoura a partir do anestésico local, que não respondeu aos esforços de ressuscitação cardíaca apropriados. Hoje a mortalidade materna associada com anestesia regional é mais baixa, principalmente porque a dose em bólus de altas concentrações de anestesia local não é mais realizada.

Muitos efeitos colaterais da anestesia espinal ou peridural são secundários ao bloqueio das fibras nervosas simpáticas que acompanham as raízes anteriores dos nervos lombares superiores e torácicos espinais (fluxo toracolombar). Assim, muitos mecanismos de regulação fisiológica são prejudicados. A pressão arterial cai como um resultado da perda de resistência arterial e da formação de lago venoso — supondo-se que nenhuma compensação é feita por mudança da posição da paciente (p.ex., posição de Trendelenburg). Se dermatômos torácicos altos (T1 a T5) são bloqueados, a alteração da inervação simpática cardíaca diminui a frequência cardíaca e reduz a contratilidade cardíaca. A secreção de epinefrina pela medula suprarrenal é diminuída. Concomitantemente, o efeito parassimpático sem oposição de depressão cardíaca altera os estímulos vagais. Como um resultado dessas mudanças relacionadas, imediatamente ocorre choque, em especial em pacientes

hipotensas ou hipovolêmicas. Além disso, uma queda precipitada na pressão arterial da paciente hipertensa arteriosclerótica é inevitável.

Recomendam-se líquidos, oxigenoterapia para perfusão tecidual adequada, posição de choque para estimular o retorno venoso e fármacos vasopressores administrados via intravenosa.

No passado, a cefaleia de punção pós-dural (CPPD), devido ao vazamento de líquido cerebrospinal por meio do orifício da agulha na dura-máter, era uma complicação pós-operatória em até 15% das pacientes. Agulhas de pequeno calibre (25F) diminuem a incidência de cefaleia para 8 a 10%. Com a introdução de agulhas espinais de Whitacre e de Sprotte de ponta de lápis, a incidência de CPPD foi reduzida para 1 a 2%. A terapia para CPPD inclui posição reclinada, hidratação, sedação e, em casos graves, injeção peridural de 10 a 20 mL do sangue fresco da paciente para “selar” o defeito.

Raramente, anestesia espinal ou peridural causa lesão nervosa e hipoestesia ou parestesia permanente. Concentração excessiva de fármaco, sensibilidade ou infecção podem ter sido responsáveis por algumas dessas complicações. A incidência de complicações graves de anestesia espinal ou peridural é consideravelmente mais baixa do que a de parada cardíaca durante anestesia geral.

E. Bloqueio paracervical

O bloqueio paracervical não é mais considerado uma técnica segura para a paciente obstétrica. No passado, a anestesia paracervical era usada para aliviar a dor do primeiro estágio do trabalho de parto. O bloqueio podendo era requerido para dor durante o segundo estágio do trabalho de parto. As fibras nervosas sensoriais a partir do útero fundem-se bilateralmente nas posições de 4 a 6 horas e de 6 a 8 horas ao redor da cervice na região da junção cervicovaginal. Geralmente, quando 5 a 10 mL de lidocaína a 1% ou seu equivalente é injetado nessas áreas, ocorre imediatamente interrupção do *input* sensorial a partir da cervice e do útero.

Hoje, muitos profissionais consideram o bloqueio paracervical contraindicado na obstetrícia por causa dos potenciais efeitos fetais adversos. Muitos relatos na literatura indicam a incidência de bradicardia fetal em 8 a 18%. Contudo, um trabalho recente com monitoração acurada da frequência cardíaca fetal associada com padrões de contração uterina contínua sugere que a incidência é mais próxima de 20 a 25%. Alguns pesquisadores tentaram investigar a significância da bradicardia. Uma explicação é que um distúrbio ácido-básico no feto não ocorre a menos que a bradicardia dure mais de 10 minutos e que a depressão neonatal é rara a menos que esteja associada a parto durante o período de bradicardia. Parece haver pouca diferença na incidência e na gravidade da bradicardia fetal por bloqueio paracervical entre pacientes complicadas e não complicadas. Outras desvantagens do bloqueio paracervical incluem trauma materno e sangramento, trauma fetal e injeção direta, injeção intramuscular inadvertida com convulsões e curta duração do bloqueio.

F. Bloqueio do nervo pudendo

O bloqueio pudendo tem sido uma das técnicas mais populares de todas as técnicas de bloqueio nervoso na obstetrícia. O bebê não é deprimido e a perda sanguínea é mínima. A técnica é simplificada pelo fato de que o nervo pudendo aproxima-se da espinal isquiática no seu curso para inervar o períneo. Injeção de 10 mL de lidocaína a 1% em cada lado atingirá analgesia por 30 a 45 minutos em aproximadamente 50% das vezes.

Os métodos transvaginal e transcutâneo são úteis para administração de bloqueio pudendo. A técnica transvaginal tem vantagens práticas importantes sobre a técnica transcutânea. A agulha-guia "Iowa trumpet" pode ser utilizada e o dedo do operador deve ser colocado na sua extremidade até que toque o ligamento sacroespinhoso, que corre na mesma direção e está localizado anterior ao nervo pudendo e à artéria. Visualizar a sensação da punção da agulha no ligamento normalmente é difícil. Essa faceta da técnica (nenhum ponto final definido) pode torná-la difícil para o médico inexperiente realizar. A aspiração da seringa para possível entrada inadvertida na artéria pudenda deve ser realizada e, se não retornar sangue, deve-se injetar 10 mL de solução anestésica local em forma de leque nos lados direito e esquerdo. O bloqueio pudendo bem-sucedido requer injeção do fármaco pelo menos 10 a 12 minutos antes da episiotomia. Muitas vezes na prática clínica, o bloqueio pudendo é realizado dentro de 4 a 5 minutos de episiotomia, portanto o anestésico local pode não ter tempo adequado para ter efeito.

1. Vantagens e desvantagens — As vantagens do bloqueio do nervo pudendo são sua segurança, facilidade de administração e rapidez de início do efeito. As desvantagens incluem trauma materno, sangramento e infecção, convulsões maternas raras devido à sensibilidade do fármaco, falha completa ou parcial ocasional e desconforto regional durante a administração.

O bloqueio perineal pudendo, como qualquer outro bloqueio de nervo, demanda alguma experiência técnica e conhecimento da inervação do canal de parto inferior. Todavia, apesar de um bloqueio bilateral bem-colocado, áreas de salto de analgesia perineal podem ser observadas. A possível razão é que, embora o nervo pudendo de derivação de S2-S4 contribua para a maioria das fibras para inervação sensorial para o períneo, outras fibras sensoriais também estão envolvidas. Por exemplo, o nervo hemorroidal inferior pode ter uma origem independente daquela do nervo sacral e portanto não será um ramo componente do nervo pudendo. Neste caso, ele deve ser infiltrado separadamente. Além disso, a origem do nervo cutâneo femoral posterior (S1-S3) pode contribuir para um importante ramo perineal para a fúrcula anterior bilateralmente. Nos casos em que esse nervo desempenha um papel importante na inervação, ele deve ser bloqueado separadamente por infiltração cutânea local.

Dois outros nervos contribuem para a inervação sensorial do períneo: o nervo ilioinguinal, de origem L1, e o ramo genital do nervo genitofemoral, de origem L1 e L2. Esses dois nervos correm superficialmente sobre o monte pubiano para inervar a pele sobre a sínfise do monte pubiano e o grande lábio. Ocasionalmente, esses nervos também devem ser infiltrados

separadamente para fornecer efeito analgésico perineal ideal. Dessa forma deve ser visível que um bloqueio do nervo pudendo bilateral simples pode não ser efetivo em muitos casos. Para eficácia analgésica máxima, além de um bloqueio pudendo bilateral, pode ser necessária infiltração superficial da pele a partir da sínfise medialmente até um ponto no meio entre as espinais isquiáticas. Assim, um bloqueio perineal verdadeiro pode ser visto como uma técnica regional.

Bloqueio peridural lombar ou caudal deve erradicar a dor entre os níveis de T10 e S5 para o segundo estágio do trabalho de parto. Todos esses nervos são desnervados porque todos são derivados dos segmentos L1-S5.

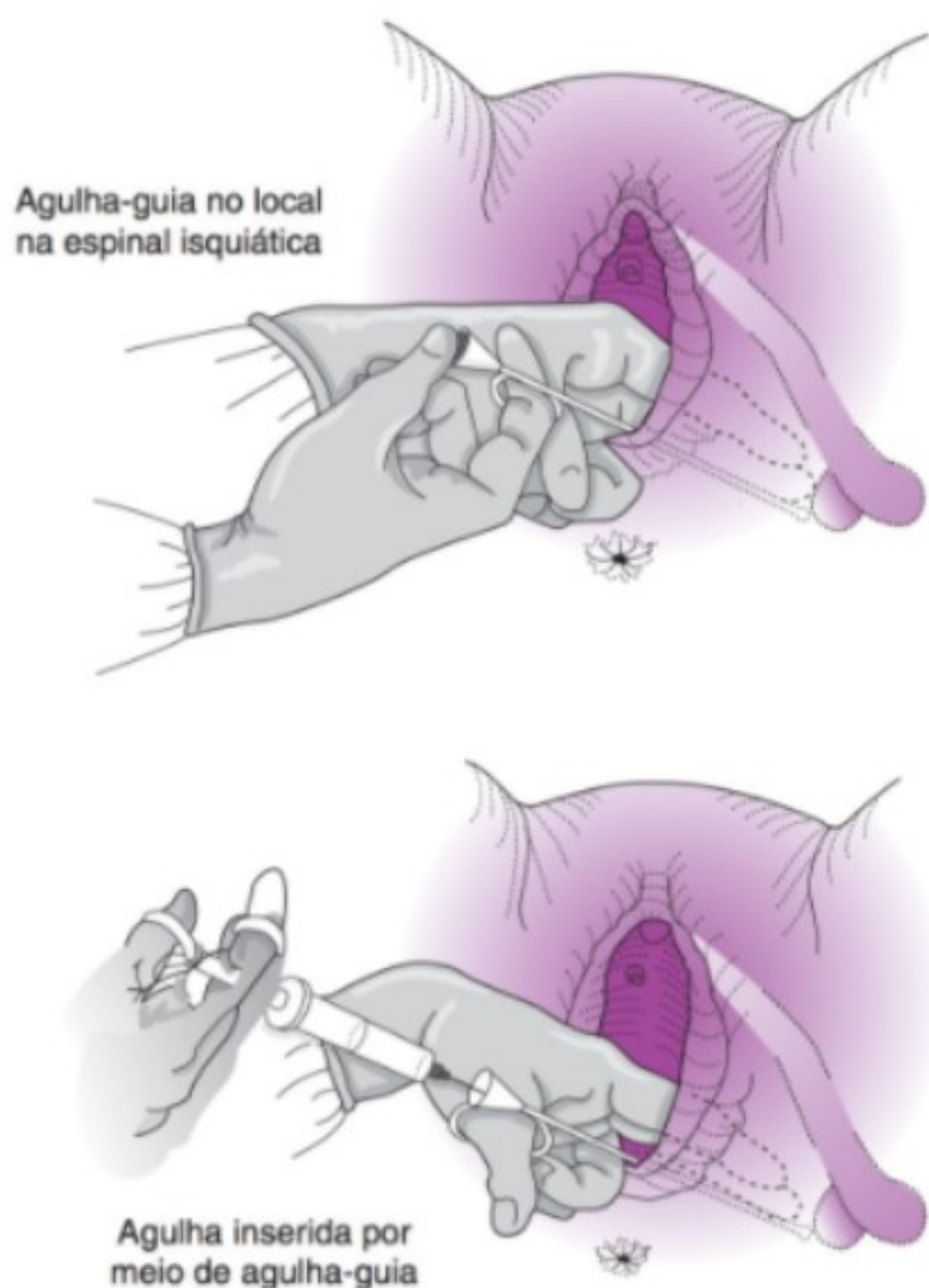
2. Procedimento (Fig. 24-5)

1. Palpar as espinais isquiáticas vaginalmente. Avançar lentamente a agulha-guia para cada espinha. Após a colocação, a agulha é avançada pela guia até penetrar aproximadamente 0,5 cm. Aspirar, e, se a agulha não estiver em um vaso, depositar 5 mL abaixo de cada espinha. Isso bloqueia os nervos pudendos direito e esquerdo. Reabasteça a seringa quando necessário e prossiga de maneira similar para anestésias as outras áreas especificadas. Mantenha a agulha em movimento enquanto injeta e evite a mucosa vaginal sensível e o periosteio.
2. Retirar a agulha e a guia aproximadamente 2 cm e redirecionar para uma tuberosidade isquiática. Injetar 3 mL próximo ao centro de cada tuberosidade para anestésias os nervos hemorroidal inferior e cutâneo femoral lateral.
3. Retirar a agulha e a guia quase inteiramente e depois avançar lentamente para a sínfise púbica quase até o clitóris, mantendo aproximadamente 2 cm lateral à prega labial e aproximadamente 1 a 2 cm abaixo da pele. A injeção de 5 mL de lidocaína em cada lado sob a sínfise bloqueará os nervos ilioinguinal e genitocrural.

Se o procedimento explicado for feito com cuidado e habilidade, apenas um leve desconforto será sentido durante as injeções. Relaxamento flácido imediato e boa anestesia por 30 a 60 minutos podem ser esperados. Um resumo das abordagens anestésicas no trabalho de parto é mostrado na Figura 24-6.

► Prevenção e tratamento de superdosagem de anestésico local

A dose correta de qualquer anestésico local é a menor quantidade de fármaco na maior diluição que forneça analgesia adequada. A paciente grávida tem maior probabilidade de ter uma injeção de fármaco intravascular por causa da distensão venosa no espaço peridural e pode ser mais suscetível aos efeitos tóxicos dos anestésicos locais (Quadro 24-3). A injeção do fármaco em uma área altamente vascularizada resultará em absorção sistêmica mais rápida do que, por exemplo, uma injeção na pele. Para prevenir a absorção muito rápida, o médico pode adicionar adrenalina para produzir vasoconstrição local e prolongar o anestésico. Uma concentração final de 1:200.000 é



▲ **Figura 24-5** Uso de uma agulha-guia ("lowa trumpet") no bloqueio anestésico pudendo (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. Los Altos, CA: Lange; 1983).

desejável, especialmente quando se aproxima de uma quantidade tóxica. A adrenalina é contraindicada em pacientes com irritabilidade cardíaca aumentada de origem clínica ou farmacologia. O tratamento da superdosagem anestésica manifestada por toxicidade do sistema nervoso central (uma convulsão) é geralmente atingido com eficácia e sem incidente. Contudo, o clínico deve estar consciente de certos princípios básicos. Estes incluem o reconhecimento dos sinais prodrômicos de uma reação tóxica do sistema nervoso central e o tratamento imediato quando requerido. Uma reação tóxica do sistema nervoso central aos anestésicos locais consiste no zumbido dos ouvidos, diplopia, dormência perioral e fala profunda, arrastada. Vias aéreas adequadas devem ser mantidas e a paciente deve receber oxigênio a 100%, com assistência respiratória, quando necessário. A proteção das vias aéreas da paciente e a injeção imediata de tiopental, 50 mg, ou midazolam, 1 a 2 mg, geralmente interrompe de imediato a convulsão. A succinilcolina foi recomendada no passado, mas ela é um potente relaxante neuromuscular que requer colocação de um tubo endotraqueal



▲ **Figura 24-6** O manejo de primeiro estágio de uma primípara pode ser dividido em três fases. A fase I (trabalho de parto inicial) deve ser manejada pela tranquilização simples e comentário verbal se a paciente tiver recebido orientação anteparto adequada. Uma peridural pode ser feita uma vez que o trabalho de parto estiver bem estabelecido. A fase II pode ser manejada por um bloqueio peridural segmentar, prosseguimento da tranquilização, um fármaco sedativo-hipnótico, ou tranquilizante. A fase III, a fase acentuada do trabalho de parto, pode ser manejada por bloqueio peridural segmentar, uma combinação de tranquilizante e analgésico, ou um bloqueio peridural caudal. Contudo, o uso de tranquilização e comentário verbal em conjunto com métodos de parto preparados pode ser adequado para algumas pacientes tolerarem o desconforto da fase III do trabalho de parto.

Quadro 24-3 Doses tóxicas de anestésicos locais comumente usadas na obstetrícia

Fármaco	Dose tóxica
Lidocaína	5 mg/kg, simples 7 mg/kg com adrenalina
Bupivacaína ¹	2,5 mg/kg, simples 3,5 mg/kg com adrenalina
Cloroprocaina	11 mg/kg, simples 14 mg/kg com adrenalina
Tetracaína	1,5 mg/kg, simples
Ropivacaína	3 mg/kg, simples 3,5 mg/kg com adrenalina

¹ Uma dose tão baixa quanto 90 mg tem produzido parada cardíaca. Todas as concentrações de adrenalina de 1:200.000.

com ventilação de pressão positiva. Os estudos têm indicado que o metabolismo celular muito aumentado durante episódios de convulsão, de modo que ocorre um aumento definitivo na oxigenação celular — consequentemente o uso de um depressor seletivo para hipotálamo e tálamo, porque esses locais são focos de irritação.

A cardiotoxicidade induzida por anestésicos locais, especialmente por bupivacaína, é uma séria consequência quando ocorre a dosagem anestésica local excessiva. O tratamento desta complicação geralmente é difícil e a paciente pode sofrer arritmias (taquicardia ventricular) ou mesmo parada cardíaca. A infusão intravenosa de Intralipid é recomendada para a cardiotoxicidade induzida por bupivacaína. As atuais orientações sugerem que a emulsão de 20% de lipídeo seja inicialmente administrada como bólus de 0,5 mL/kg em 1 minuto. Após a conclusão do bólus, uma infusão contínua de 0,25 mL/kg/min deve ser iniciada. Se a paciente não responder ao bólus inicial, 1 a 2 bólus readquirir a estabilidade hemodinâmica. Um limite superior de 10 mL/kg é o limite superior recomendado para a administração em 30 minutos. Qualquer paciente que tiver sofrido de toxicidade anestésica local deve ser monitorada por 12 horas após o evento, na medida em que a recorrência da instabilidade cardiovascular se mostrou ocorrendo mesmo após a administração de lipídeo.

ANESTESIA PARA CESARIANA

Com algumas exceções, todas as cesarianas nos Estados Unidos são realizadas com anestesia espinal, peridural ou geral. Os desfechos materno e fetal são bons quando estas técnicas são executadas com eficácia. Em 1982, mais da metade dos partos por cesariana nos Estados Unidos foram executados sob anestesia geral. Por volta de 1998, a taxa tinha caído para menos de 10% de todos os partos por cesariana. A anestesia espinal se tornou mais comum do que a anestesia peridural para cesariana nos últimos anos, primariamente como resultado da introdução de novas agulhas espinais que previnem cefaleias pós-punção lombar. Embora a maior parte das mortes maternas relacionadas à anestesia esteja associada à cesariana, a taxa tem continuado a cair acentuadamente nas últimas décadas e agora está em menos de 1,5 mortes relacionadas à anestesia por milhão de nascidos vivos nos Estados Unidos.

► Analgesia regional

A. Bloqueio peridural lombar

O bloqueio peridural lombar pode ser usado para analgesia da cesariana e analgesia adequada para o parto operatório. Como mencionado na abordagem da anestesia regional, o principal risco da técnica analgésica regional é o bloqueio das fibras simpáticas e uma diminuição da resistência vascular, junto com o acúmulo venoso e a hipotensão. Contudo, isso pode, em grande parte, ser aliviado elevando-se o quadril direito da paciente para prevenir a compressão da veia cava pelo útero grávido quando a paciente está deitada na mesa cirúrgica. Além disso, o

anestesiologista pode girar a mesa cirúrgica 15 a 20 graus para a esquerda para girar o útero para longe da veia cava.

Um cateter peridural pode ser colocado imediatamente antes da cirurgia, ou o cateter usado para fornecer alívio da dor para o trabalho de parto pode ser reinjetado para a cirurgia. Após o cateter ser adequadamente colocado e preso na posição, a paciente deve ser girada levemente fora da posição supina para remover o risco da oclusão da veia cava quando o anestésico local é injetado como dose-teste. Lidocaína a 2% com adrenalina 1:200.000 pode ser usada, ou a lidocaína a 2% sem adrenalina pode ser usada se houver presença de instabilidade cardiovascular. A bupivacaína a 0,5% ou mepivacaína a 1,5% com ou sem adrenalina (como descrito para lidocaína) também podem ser usadas. A dosagem total para o teste terapêutico é de aproximadamente 3 mL, que é uma quantidade adequada para determinar se a injeção subaracnoide inadvertida do fármaco ocorreu ou não. As injeções adicionais de 5 mL são então tituladas para produzir um nível sensorial de T4 a T6. Geralmente o volume total de 18 a 20 mL de anestésico local é requerido.

A pressão arterial é monitorada a cada 5 minutos e os níveis de dermatomo, examinados a cada 5 minutos para os primeiros 20 minutos para determinar a altura e a densidade do bloqueio analgésico. Geralmente um período de espera de apenas 15 a 20 minutos é necessário para o bloqueio analgésico adequado para a incisão. Durante esse tempo, o abdome da paciente é cirurgicamente higienizado e preparado, e a paciente, coberta para a cesariana. Se ocorrer um breve episódio de hipotensão, a paciente recebe uma rápida infusão de solução de lactato de Ringer. Além disso, o útero deve ser deslocado da veia cava. Se essas medidas não forem suficientes para aliviar um breve episódio de hipotensão, 5 a 10 mg de efedrina ou 50 a 100 µg de fenilefrina podem ser administrados intravenosamente para um efeito vasopressor moderado.

B. Bloqueio subaracnoide

O bloqueio espinal é agora a anestesia mais comum usada para a cesariana eletiva nos Estados Unidos. As vantagens são início imediato da analgesia — assim, não é necessário um período de espera para o bloqueio se tornar efetivo — e a ausência de transmissão do fármaco do compartimento materno para o fetal, porque o anestésico é depositado no espaço subaracnoide em pequenas quantidades. Além disso, o bloqueio subaracnoide pode ser uma técnica de execução mais simples porque o ponto final é definitivo — a identificação de líquido proveniente do espaço subaracnoide. As desvantagens são um início mais profundo e rápido da hipotensão e náusea e vômitos mais frequentes devido à estimulação parassimpática sem oposição do trato gastrintestinal ou à hipotensão. O bloqueio subaracnoide geralmente é obtido via técnica paramediana ou de linha média, detalhes os quais estão além do alcance deste texto. Os agentes mais comumente usados para a analgesia subaracnoide são lidocaína a 5% (50 a 75 mg) e bupivacaína, 10 a 12,5 mg. Assim como na técnica peridural lombar, a paciente é pré-hidratada com 500 a 1.000 mL de solução de lactato de Ringer.

Após os aspectos técnicos do procedimento terem sido concluídos, a paciente é colocada na posição supina com o útero deslocado para a esquerda, como descrito. Se a hipotensão ocorrer, o útero deve ser pressionado mais adiante para a esquerda para melhorar o retorno do sangue proveniente das extremidades inferiores à circulação e aumentar a pressão atrial direita e, desse modo, o débito cardíaco e um bólus de Ringer com lactato deve ser administrado. Se essas medidas não forem bem-sucedidas, a paciente deve receber efedrina 5 a 10 mg ou fenilefrina 50 a 100 µg intravenosamente para sustentar um efeito vasopressor brando. Durante o período de hipotensão, a mãe deve receber oxigênio com máscara para aumentar a liberação de oxigênio para o leito uteroplacentário. Novas agulhas espinais estão associadas com uma incidência baixa (1 a 2%) de cefaleia espinal (PDPH). Como resultado, a anestesia espinal está se tornando mais popular para a cesariana eletiva.

C. Anestesia peridural-espinal combinada

A combinação da técnica espinal e peridural (CEP) tem aumentado em popularidade e pode fornecer anestesia rápida e efetiva para a cesariana. As vantagens da CEP incluem o rápido início da anestesia cirúrgica com uma dose espinal menor e a capacidade de estender a duração pela ativação da anestesia epidural. O uso de uma dose anestésica local menor pode diminuir a incidência de hipotensão materna, o que pode ser significativamente prejudicial para a mãe e para o feto.

► Anestesia geral

A anestesia geral é indicada para cesariana quando as técnicas regionais não podem ser usadas devido à coagulopatia, à infecção, hipovolemia ou à urgência. Algumas pacientes preferem ser “colocadas para dormir” e recusam as técnicas regionais.

De modo ideal, a anestesia geral para a cesariana deve levar a mãe à inconsciência, a não sentir dor e a não ter lembranças desagradáveis do procedimento; o feto não deve ser colocado em perigo, com depressão mínima e irritabilidade reflexa intacta.

A anestesia geral para a cesariana é substancialmente modificada da técnica não obstétrica típica. Uma técnica de sequência rápida é usada com pressão cricoide para prevenir a aspiração, reconhecendo que os riscos para o parto obstétrico a termo incluem (1) estômago cheio (e aspiração), (2) dificuldade com laringoscopia e intubação e (3) rápida dessaturação se a intubação não for bem-sucedida.

A. Preparação da paciente

A medicação pré-operatória geralmente não é requerida quando a paciente é levada para a sala de operação. Alertar a paciente antes da operação de que ela pode ter uma “janela” de lucidez durante o procedimento operatório quando sentir dor ou ouvir vozes. Explicar que a condição resulta da necessidade de manter um estado analgésico leve de modo a proteger o feto de grandes doses de fármacos. A paciente deve ser preparada com 30 mL de antiácido não particulado para compensar a acidez gástrica.

A paciente recebe oxigênio a 100% com uma máscara bem encaixada por 3 minutos antes da indução.

B. Procedimento

Quando o cirurgião está pronto para fazer a incisão, tiopental, 2,5 mg/kg, deve ser injetado por via intravenosa e pressão cricoide deve ser exercida por assistente. Imediatamente, succinilcolina, 120 a 140 mg, via intravenosa, deve ser administrada e intubação e inflação da cúpula executadas. A intubação é confirmada pela auscultação e pelo monitoramento de CO₂ expiratório final, antes que a pressão cricoide seja liberada e a incisão, feita. Após 6 a 8 respirações por oxigênio a 100%, a paciente deve receber óxido nitroso a 50% com oxigênio a 50% até o parto do feto. Concentrações baixas de halotano ou isoflurano (0,5%) reduzirão a incidência de consciência. Relaxantes musculares de ação intermediária mantêm a paralisia. Deve ser feita uma tentativa para manter o tempo de indução ao parto abaixo de 10 minutos. Cinco minutos são requeridos para redistribuição do barbitúrico de volta sobre a placenta no compartimento materno. Após o parto do feto, a concentração de óxido nitroso pode ser aumentada para 70% se a saturação de oxigênio for maior do que 98% e os narcóticos intravenosos e os benzodiazepínicos terem sido injetados para anestesia suplementar. A paciente deve estar completamente lúcida antes da extubação. A analgesia pós-operatória pode ser fornecida por administração de morfina ou meperidina controlada pela paciente.

► Anestesia local

A anestesia de infiltração local como técnica primária para a cesariana raramente é usada. Quando usada, a anestesia local é realizada para fornecer anestesia suplementar em pacientes com bloqueio peridural ou espinal inadequado. Contudo, pode haver situações quando a anestesia regional ou geral não está imediatamente disponível e a cesariana sob anestesia local pode ser necessária para indicações fetais (p.ex., bradicardia fetal prolongada durante o primeiro estágio de trabalho de parto). O suprimento nervoso geral da parede abdominal é composto por seis dos mais baixos nervos torácicos, os nervos ilioinguinal e ilio-hipogástrico bilateralmente. Os três nervos primários que compõem o *input* sensorial do abdome terminam todos como nervos cutâneos anteriores na parede abdominal. Para uma cesariana de emergência, pode-se usar lidocaína a 1% em uma seringa de 10 mL com uma agulha espinal de calibre 25 de três polegadas e meia injetada abaixo da pele a partir do umbigo para próximo da sínfise púbica. Se o bisturi seguir esta linha durante a incisão, a paciente não sentirá dor. Então, o músculo subcutâneo e as camadas da bainha retal são injetados à medida que o abdome é aberto. Este é o método mais rápido para analgesia e parto de cesariana e pode ser uma opção em casos nos quais a anestesia não está disponível ou possível por um período de tempo. As principais desvantagens da infiltração local são o potencial para toxicidade sistêmica e dificuldades técnicas em fornecer a anestesia adequada para a cirurgia, mas isso pode ser a salvação do feto quando da necessidade de parto imediato por indicações fetais.

ANESTESIA PARA CIRCUNSTÂNCIAS OBSTÉTRICAS ESPECIAIS

► Gestações múltiplas

A. Psicoanalgesia

A técnica psicoprofilática ajuda a preparar a paciente para a experiência intraparto. Quando o trabalho de parto avança com normalidade, a psicoanalgesia pode efetivamente reduzir a apreensão e aumentar os aspectos agradáveis do parto. Ela também pode preparar a paciente para uma compreensão de algumas das complicações das gestações múltiplas (inércia uterina no primeiro estágio do trabalho de parto, atonia uterina no terceiro estágio e possível necessidade de cesariana) e reduzir a quantidade total de fármacos requeridos para analgesia.

B. Bloqueio do nervo pudendo

O bloqueio do nervo pudendo geralmente é reservado para casos nos quais o bloqueio peridural não está disponível. A analgesia é mais limitada e não fornece uma analgesia tão efetiva quanto a versão ou as extrações de nádegas que o segundo gêmeo requerem.

C. Bloqueio peridural

A técnica é útil como método analgésico de primeiro estágio, mas apenas o tipo segmentar deve ser usado (T10-L12) para prevenir o aumento no perigo de hipotensão secundária a um bloqueio simpático de grande segmento combinado e oclusão da veia cava. O manejo ideal abrange o uso de bloqueio peridural lombar para o primeiro estágio do trabalho de parto e bloqueio caudal baixo para o final do segundo estágio. A anestesia peridural não afeta o desfecho fetal com a gestação gemelar, mas tem a vantagem de permitir ao obstetra intervir com mais facilidade se o segundo gêmeo se apresentar de modo anormal. A necessidade de anestesia geral pode ser evitada se uma peridural for dada e a cesariana for requerida com urgência para o parto do segundo gêmeo.

D. Bloqueio espinal

O bloqueio subaracnoide raramente é usado no final do segundo estágio para coroação, parto e episiotomia. Um bloqueio espinal baixo não fornece um bloqueio suficientemente alto para a cesariana no caso de ser requerido com urgência (p.ex., na má apresentação ou prolapso do cordão do segundo gêmeo). Portanto, uma anestesia peridural é sempre preferível para o trabalho de parto e parto de gestação múltipla.

E. Analgésico de inalação

O óxido nitroso é o único anestésico de inalatório que é analgésico em baixas concentrações. Experiência se faz necessária para usar o óxido nitroso com segurança porque a gestante é sensível aos efeitos anestésicos do fármaco e ela pode facilmente ficar anestesiada. A perda dos reflexos da via aérea e a aspiração são causas de mortalidade materna.

A anestesia endotraqueal geral pode ser usada para a cesariana em gêmeos. Há uma maior probabilidade de depressão neonatal se o tempo de indução do parto for longo (menos de 8 minutos), especialmente se o tempo de incisão uterina para o parto também for prolongado (menos de 3 minutos).

► Parto de fórceps médio

O parto de fórceps médio raramente é usado na prática atual visto o número limitado de profissionais familiarizados com a técnica. O parto de fórceps médio geralmente envolve rotação e tração. Portanto, o esquema anestésico deve fornecer relaxamento bem como analgesia para o períneo, parte inferior da vagina e canal de parto superior. Para que o obstetra realize os procedimentos necessários para o parto, as condições ideais devem ser fornecidas de modo que o trauma materno e fetal possa ser minimizado. A analgesia regional com um bloqueio lombar, caudal, peridural ou subaracnoide é preferido porque estes bloqueios fornecem analgesia e relaxamento ideais.

► A Cabeça derradeira

Na rara ocasião quando o parto de nádegas é complicado por uma cabeça derradeira, a aplicação de fórceps ou outras manipulações pode ser requerida com urgência. Se um bloqueio peridural estiver ocorrendo, não será requerida analgesia adicional; contudo, se não estiver ocorrendo a analgesia, a anestesia imediata e o relaxamento pélvico serão requeridos para facilitar o rápido parto e minimizar o trauma. A melhor técnica para este propósito é anestesia geral com halotano após a proteção adequada da paciente dos perigos da aspiração. A proteção deve incluir o uso de 30 mL de antiácido via oral e oxigenação adequada, seguido por 200 mg de tiopental, via intravenosa, 80 a 100 mg de succinilcolina e intubação rápida com pressão cricoide. Outra abordagem descrita na literatura é administração de 50 a 100 µg de nitroglicerina intravenosa para relaxar o segmento uterino inferior.

► Pré-eclâmpsia/eclâmpsia

Esta síndrome é classicamente descrita como hipertensão proteinúrica. Contudo, ela pode afetar sistemas de órgãos múltiplos e estar associada com outras variantes, a mais notável sendo a síndrome HELLP, a constelação de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e contagem baixa de plaquetas. A pré-eclâmpsia-eclâmpsia é responsável por aproximadamente 20% das mortes maternas por ano nos Estados Unidos. As características patológicas primárias deste processo de doença são espasmo arterial generalizado e disfunção endotelial. À medida que a gestação avança, há uma tendência para um deslocamento de líquido do compartimento vascular para o extravascular com hipovolemia resultante — apesar de um espaço de líquido extracelular expandido.

Estima-se que cerca de 50% das pacientes com eclâmpsia que morrem sofrem hemorragias miocárdicas ou áreas de necrose focal. Os principais distúrbios da função do sistema nervoso central provavelmente são causados por vasoespasmo cerebral.

O manejo anestésico ideal dessas pacientes durante o período intraparto deve incluir uma avaliação pré-anestésica cuidadosa dos sistemas cardiovascular e nervoso central.

As mudanças fisiológicas da pré-eclâmpsia-eclâmpsia grave são exacerbadas pelo bloqueio regional como resultado do volume intravascular restrito, o que pode levar a uma depressão considerável da pressão arterial. Pequenos subgrupos destas pacientes sofrem uma redução no débito cardíaco (comparado com a gravidez normal), diminuição do espaço de líquido intravascular e aumentos acentuados na RVP. As pacientes com mudanças hemodinâmicas sérias podem requerer monitoramento direto da artéria pulmonar e pressões ocluídas para manejar o trabalho de parto e os efeitos da anestesia peridural. O fluxo sanguíneo uterino é aumentado com o bloqueio peridural devido à redução favorável de RVP, contanto que as pressões de enchimento central e arterial média sejam bem mantidas.

As anestésias regional e geral são usadas no manejo de pacientes com pré-eclâmpsia. As contraindicações à anestesia regional incluem coagulopatia e urgência para o parto no cenário do teste fetal não tranquilizador. Este último pode atenuar o tempo excessivo que leva para administrar uma anestesia espinal ou peridural se o bebê requer parto imediato.

A anestesia peridural pode ser preferida à anestesia espinal em casos de hipertensão grave. O início mais graduado do bloqueio simpático com esta técnica é tido como produtor de menos hipotensão do que poderia ocorrer com o bloqueio espinal. Contudo, a evidência recente sugere que a pré-carga de volume destas pacientes, que por definição têm escassez intravascular, resulta em respostas hemodinâmicas similares a ambas as técnicas regionais. São necessários mais estudos para confirmar estes achados. Contudo, as anestésias espinal e peridural agora geralmente são estimuladas para o manejo de pacientes com pré-eclâmpsia. Os obstetras se tornaram cientes de que a anestesia peridural é um valioso adjunto no manejo da hipertensão como resultado do alívio da dor bem como da vasodilatação produzida por bloqueio peridural. No passado, a anestesia peridural foi evitada devido a uma exagerada preocupação sobre a hipotensão; hoje a anestesia peridural é estimulada se o estado de volume da paciente for bem manejado e se a coagulopatia não complicar o quadro clínico.

► Hemorragia e choque

As emergências obstétricas intraparto demandam diagnóstico imediato e terapia para um desfecho favorável para a mãe e para o feto. A placenta prévia e o descolamento da placenta podem ser acompanhados por séria hemorragia materna. O manejo obstétrico agressivo pode ser indicado, mas o manejo anestésico superior desempenhará um papel principal na redução da morbidade e da mortalidade na redução das taxas de morbidade e mortalidade materna e fetal. A ameaça primária à mãe é perda sanguínea, que reduz seu volume sanguíneo circulante efetivo e seu potencial de oxigenação. De maneira similar, o principal risco ao feto é a diminuição da perfusão uteroplacentária secundária à hipovolemia e a hipotensão maternas. A taxa de mortalidade perinatal associada com a placenta prévia e o descolamento da placenta varia de 15 a 20% em alguns estudos e até 50 a 100%

em outros. As taxas de morbidade e mortalidade globais para o feto e a mãe dependem da idade gestacional e da saúde do feto, da extensão da hemorragia e da terapia oferecida.

Um bom manejo anestésico implica uma consulta inicial. As linhas intravenosas confiáveis devem ser estabelecidas bem cedo. Além disso, as recomendações para tratamento e controle de choque devem ser formuladas. A cesariana imediata muitas vezes é indicada. A ketamina pode sustentar a pressão arterial para a indução. Um método relaxante de anestesia geral com oxigênio e óxido nítrico proporcionará a melhora da oxigenação para a mãe e para o feto e terá um efeito mínimo sobre a pressão arterial materna. À medida que a cirurgia avança, pode ser necessário administrar grandes volumes de sangue aquecido, líquidos intravenosos ou mesmo vasopressores quando for imperativo. O bloqueio regional é contraindicado na presença de hipovolemia.

► Prolapso do cordão umbilical

O prolapso do cordão umbilical é uma emergência obstétrica aguda que é uma ameaça crucial ao feto. Com frequência, devido à confusão, o comportamento inadequado da equipe médica pode ameaçar a vida da mãe. Por exemplo, pode-se tentar uma indução rápida perigosa de anestesia sem a atenção a muitos detalhes essenciais de segurança. Naturalmente, o prolapso do cordão umbilical é incompatível com a sobrevivência fetal a menos que a parte presente fetal seja logo elevada e mantida nesta posição para evitar a compressão do cordão. Deve haver então tempo suficiente para a indução metódica, segura da anestesia. A anestesia geral é induzida tão logo o abdome seja preparado e coberto. Na pressa de uma situação emergencial, o anestesiológista deve ser metucioso em sua avaliação e manejo das vias aéreas maternas. Uma intubação mal executada e sua consequente parada cardiorrespiratória constitui a principal causa de mortalidade anestésica materna.

► Parto de nádegas

A anestesia peridural pode ser usada para a paciente em trabalho de parto com uma apresentação de nádegas. A necessidade de extração de nádegas não aumenta com o uso de anestesia peridural, e uma anestesia peridural bem-sucedida pode prevenir a necessidade de anestesia geral em caso de surgir uma emergência no decorrer do parto.

Se não ocorrer um bloqueio peridural no momento do parto, o anestesiológista deve estar preparado para prosseguir com uma anestesia geral endotraqueal imediata se a cabeça fetal deradeira estiver presa. Fármacos, monitores e equipamento anestésico devem ser preparados com antecipação como prevenção para tal evento.

Como o parto de nádegas vaginal está associado com um aumento no risco de mortalidade perinatal em gestações simples, uma excelente comunicação e cooperação entre o obstetra e o anestesiológista é grandemente necessária para o sucesso em um parto atraumático. Ao invés de parto vaginal, atualmente a maioria dos obstetras executa a cesariana para fetos simples na apresentação de nádegas.

► Cesariana de emergência

A anestesia geral é a técnica mais adequada para a cesariana de emergência. Ela consiste em colocar, no pulmão, um tubo endotraqueal com um balão inflável para proteger a paciente de aspirar conteúdos gástricos após a administração de barbitúrico adequado e um relaxante muscular para facilitar a intubação endotraqueal. Várias medidas de segurança devem ser tomadas. (1) Administrar 30 mL de um antiácido particulado (citrato de sódio) dentro de 15 minutos de indução. (2) Executar desnitrogenação com oxigênio a 100% com uma máscara bem encaixada. (3) Injetar tiopental 2,5 mg/kg intravenosamente. (4) Aplicar pressão cricoide. (5) Administrar succinilcolina 100 a 120 mg intravenosamente. (6) Intubar a traqueia e inflar o balão. (7) Realizar 6 a 8 respirações de oxigênio a 100%. (8) Continuar com a administração de 50% de óxido nítrico com 50% de oxigênio, meia concentração alveolar mínima (CAM) de agentes voláteis e manter o relaxamento com relaxantes musculares. (9) Suplementar com narcóticos de ação curta e midazolam após o nascimento do bebê.

Esses passos devem ser instituídos com rapidez e com a comunicação efetiva entre o anestesiológista e o obstetra, que deve estar desinfetado e preparado para fazer a incisão. Com esta técnica, a anestesia pode ser induzida e o feto retirado em 30 minutos a partir do momento em que a cesariana é solicitada. Para prevenir a oclusão da veia cava do útero grávido, uma cunha deve ser colocada sob o quadril direito da paciente, ou a mesa de operação girada levemente para a esquerda.

ANESTESIA PARA COMPLICAÇÕES NÃO OBSTÉTRICAS

Os anestesiológistas usam o seguinte sistema de classificação desenvolvido pela American Society of Anesthesiologists (ASA). Ele é usado em situações emergenciais e não emergenciais para registrar a condição física e para assegurar que os materiais adequados estejam disponíveis antecipadamente para o procedimento.

Classe 1: Nenhum distúrbio fisiológico, bioquímico ou psiquiátrico.

Classe 2: Distúrbio de leve a moderado que pode ou não estar relacionado à indicação para a cirurgia (p.ex., doença cardíaca que limita apenas levemente a atividade física, hipertensão essencial, anemia, idade avançada, obesidade, bronquite crônica).

Classe 3: Distúrbio sistêmico grave que pode ou não estar relacionado à indicação para a cirurgia (p.ex., doença cardíaca que limita a atividade, hipertensão mal controlada, diabetes melito com complicações vasculares, doença pulmonar crônica que limita a atividade).

Classe 4: Distúrbio sistêmico grave que é letal com ou sem cirurgia (p.ex., insuficiência cardíaca congestiva, angina *pectoris*, disfunção pulmonar, renal e hepática avançada).

Classe 5: Paciente moribunda com pouca chance de sobrevivência, mas que é submetida à cirurgia como último recurso (esforço de ressuscitação) (p.ex., hemorragia descontrolada igual proveniente de um aneurisma abdominal rompido, trauma cerebral, embolia pulmonar).

Operação de emergência (E): Qualquer paciente para a qual uma operação de emergência é solicitada (p.ex., mulher de 30 anos de idade e saudável que requer dilatação e curetagem para hemorragia moderada, porém persistente [ASA classe 1E]).

► Hipertensão

A doença cardiovascular hipertensiva preexistente em uma gestante deve ser diferenciada da pré-eclâmpsia-eclâmpsia. Diferentemente da última, as manifestações da doença hipertensiva geralmente estão presentes antes da 20ª semana de gestação e persistem após o parto. A doença não tratada por si própria representa um sério desafio ao obstetra e aumenta o risco materno e fetal. A hipertensão crônica não contraindica especificamente qualquer uma das opções anestésicas, mas o anestesiológista deve avaliar e manejar as anormalidades do volume e da resistência vascular para prevenir a hipotensão. A analgesia sistêmica com sedativos e tranquilizantes pode ser selecionada para alívio da dor de primeiro estágio, mas o risco ainda permanece.

► Doença cardíaca

A gravidez superimposta na doença cardíaca apresenta sérios problemas no manejo anestésico. As pacientes com doença reumática de classe I ou II funcional ou cardíaca congênita geralmente passam bem durante toda a gravidez. Com exceção de pacientes com débito cardíaco fixo (estenose aórtica de moderada à grave ou estenose mitral), o bloqueio peridural para analgesia regional fornece o manejo ideal para alívio da dor de primeiro ou segundo estágios. Isso evita os problemas intraparto indesejáveis como ansiedade, taquicardia, aumento do débito cardíaco e manobra de Valsava. O cateter peridural lombar pode ser ativado para a analgesia de primeiro estágio com níveis sensoriais dos segmentos T10 até L2. Com a técnica peridural restrita, amplas variações na pressão arterial geralmente serão evitadas e a analgesia adequada, será fornecida.

As pacientes com valvopatia devem ser minuciosamente avaliadas antes do início do trabalho de parto de modo que o anestesiológista possa determinar os riscos do bloqueio regional, tolerância à carga de volume e simpatectomia para determinar a necessidade de monitoramento invasivo. Essas pacientes requerem exame físico detalhado, eletrocardiografia, ecocardiografia e avaliação com Doppler das áreas da valva e da função ventricular esquerda.

As pacientes com lesões estenóticas podem não tolerar a sobrecarga hídrica ou o bloqueio simpático. A anestesia narcótica peridural não fornece analgesia completa para o trabalho de parto, mas pode ser uma opção adequada se a paciente não tolerar os efeitos autonômicos dos anestésicos locais. As pacientes

com lesões de valva regurgitante geralmente se saem bem com esta redução de pós-carga da anestesia local peridural. O monitoramento central da pré-carga é indicado com lesões graves.

A síndrome de Marfan e a doença cardíaca isquêmica requerem manejo inicial e agressivo da dor do trabalho de parto para prevenir a hipertensão e a taquicardia. A anestesia peridural lombar inicial com combinações de narcótico/anestésico local é recomendada.

► Diabetes melito

O diabetes apresenta problemas únicos no manejo anestésico devido ao risco fetal. A paciente com diabetes requer um esquema detalhado de cuidado anteparto que se estende por meio do período intraparto e neonatal. Além disso, a hipotensão apresenta um risco anestésico em situações de reserva fetal reduzida comum ao diabetes. A fase latente de trabalho de parto é mais bem manejada com suporte psicológico, sedativos brandos ou tranquilizantes. A última parte do primeiro estágio pode ser manejada com pequenas doses intravenosas de narcóticos ou com bloqueio peridural. Se o trabalho de parto continuar sem sinais de sofrimento fetal e a analgesia para o segundo estágio for indicada, o bloqueio local ou pudendo ou o bloqueio peridural ou raquianestesia é adequado. Se a paciente puder ser submetida ao estresse do trabalho de parto, mas a descompensação fetal for evidente, o parto operatório deve ser realizado logo, com ênfase na prevenção da hipotensão. O bloqueio regional cuidadoso pode ser usado se houver tempo. Se não houver tempo para a colocação de bloqueio regional, a anestesia endotraqueal geral de emergência é indicada. Os níveis de glicose no sangue devem ser medidos intraoperatoriamente porque a paciente inconsciente não percebe hipoglicemia.

► Dificuldades gastrintestinais

O músculo não estriado gastrintestinal tem tônus e motilidade diminuídos durante a gravidez. Algumas dificuldades gastrintestinais médicas apresentam problemas especiais no manejo durante o período intraparto. A úlcera péptica muitas vezes melhora durante a gravidez, mas em alguns casos a doença piora no último trimestre e causa sérios problemas durante o trabalho de parto e o período pós-parto imediato. A perfuração da úlcera e a hematemese são raras no trabalho de parto. Todavia, o bom manejo da analgesia durante o parto é necessário para diminuir a ansiedade e a apreensão.

A colite ulcerativa pode piorar durante a gravidez. As taxas de mortalidade perinatal e materna não aumentam, porque o manejo sintomático geralmente é adequado. A ileíte regional pode se tornar mais grave durante a gravidez.

A pancreatite crônica pode ser reativada durante a gravidez. A pancreatite aguda ocasionalmente ocorre no terceiro trimestre. Os valores laboratoriais significativos são amilase sérica elevada e níveis de cálcio sérico diminuídos, junto com sintomas típicos de dor epigástrica e náusea, e vômito.

As técnicas de bloqueio simpático não são contraindicadas para o manejo anestésico dos primeiros e segundos estágios do trabalho de parto nestes distúrbios gastrintestinais que podem

coincidir com a gravidez. É clinicamente desejável aliviar a ansiedade e a apreensão no primeiro estágio do trabalho de parto, porque a tensão pode exacerbar o processo de doença. Portanto, uma combinação de tranquilizante/narcótico antecipadamente no primeiro estágio do trabalho de parto deve ser considerada e então o bloqueio peridural lombar para o manejo de primeiro e segundo estágio. O bloqueio subaracnoide pode ser administrado para manejar com sucesso o segundo estágio do trabalho de parto, com o uso de raquianestesia para enfraquecer principalmente as fibras sacrais.

► Distúrbios psiquiátricos

A maioria das pacientes que se aproximam do parto procura por uma experiência que seja a mais feliz de suas vidas. Contudo, algumas pacientes sofrem estresse emocional grave durante o terceiro trimestre e à medida que o nascimento se aproxima.

O obstetra e o anestesiológista devem conversar abertamente com uma paciente psiquiátrica sobre os problemas do manejo do trabalho de parto e parto e oferecer sugestões para o manejo do desconforto de modo que ela sofra um estresse emocional mínimo. A técnica ideal é o uso combinado de bloqueio peridural lombar para o primeiro estágio e bloqueio lombar ou caudal para o segundo estágio. É melhor apontar cuidadosamente à paciente as razões para a escolha da técnica e revisar os pontos técnicos do procedimento de modo que ela não fique alarmada quando o bloqueio for tentado. Essas técnicas são preferidas porque elas permitem a analgesia inicial e contínua durante o trabalho de parto e o parto.

TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES DA ANESTESIA

► Ressuscitação da mãe

A anestesia é responsável por 10% da mortalidade materna. A causa mais comum da morte materna é a falha em intubar a traqueia na indução da anestesia geral. Com menos frequência, a morte materna resulta da injeção intravascular inadvertida de anestésico local (reação tóxica) ou injeção intratecal inadvertida de anestésico (espinal total).

Ao defrontar-se com o colapso cardiovascular materno, a ressuscitação cardiorrespiratória completa (RCR) é indicada:

1. Estabelecer uma via aérea patente.
2. Aspirar muco, sangue e vômito com aparato de sucção traqueal. Usar um laringoscópio para a visualização direta de passagens de ar e intubar a traqueia.
3. Administrar oxigênio pela respiração artificial se as respirações estiverem ausentes ou fracas. Se a anestesia espinal alta tiver ocorrido, continuar com a ventilação da paciente até que a paralisia do diafragma esteja dissipada.
4. Administrar vasopressores intravenosamente (efedrina, 10 a 20 mg). Colocar a paciente em uma posição supina com

os pés elevados e administrar transfusões de plasma, expansores de plasma e sangue para choque traumático ou hemorrágico.

5. Tratar especificamente as arritmias cardíacas de acordo com as recomendações de suporte avançado para a vida em cardiologia (ACLS).
6. Fornecer massagem cardíaca externa na ausência de ritmo e pressão arterial adequadas.
7. Considerar a cesariana imediata para salvar o feto e melhorar o retorno venoso se a paciente não responder imediatamente aos esforços.

A parada cardiorrespiratória total pode ser evitada se os sintomas prodrômicos forem reconhecidos e tratados de imediato. Um bloqueio espinal total é reconhecido pelo bloqueio sensorial e motor excessivo e denso para testar a injeção de anestesia local por meio de um cateter peridural. Injeções posteriores são evitadas, e a pressão arterial da paciente é sustentada com líquido, posicionamento e vasopressores.

Uma injeção intravascular de anestésico local é reconhecida precocemente pelos sintomas de sonolência, agitação, tinnitus, formigamento perioral, bradicardia e hipotensão branda. A paciente deve receber imediatamente oxigênio a 100% e uma pequena dose de diazepam (5 mg), midazolam (1 mg) ou tiopental (50 mg). Um tratamento adicional pode ser necessário. A paciente deve ser monitorada de perto e o cateter peridural deve ser removido.

- Aya AGM, Mangin R, Vialles N, Ferrer JM, Robert C, Ripart J, de La Coussaye JE. Patients with severe preeclampsia experience less hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery than healthy parturientes: A prospective cohort comparison. *Anesth Analg* 2003;97:867-872. PMID: 12933418.
- Bucklin BA, Hawkions JL, Anderson JR, et al. Obstetric anesthesia workforce survey: Twenty-year update. *Anesthesiology* 2005;103:645-653. PMID: 16129992.
- Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Charles P, Callaghan WM. Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol* 2011;117:69-74. PMID: 21173646.
- MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:533-538. PMID: 11275024.
- Mhyre JM. What's new in obstetric anesthesia in 2009? An update on maternal patient safety. *Anesth Analg* 2010;111:1480-1487. PMID: 20861422.
- Practice guidelines for obstetric anesthesia: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007;106: 843-863. PMID: 17413923.
- Toledo P. The role of lipid emulsion during advanced cardiac life support for local anesthetic toxicity. *Int J Obst Anesth* 2011;20:60-63. PMID: 21112763.
- Visalyaputra S, Rodanant O, Somboonviboon W, Tantivitayatan K, Thienthong S, Saengchote W. Spinal versus peridural anesthesia for cesarean delivery in severe preeclampsia: A prospective randomized, multicenter study. *Anesth Analg* 2005;101:862-868. PMID: 16116005.
- Weinberg GL. Lipid infusion therapy: Translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008;106:1340-1342. PMID: 18420841.
- Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM, et al. The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. *N Engl J Med* 2005;352:655-665. PMID: 15716559.

Página propositalmente deixada em branco

Distúrbios cirúrgicos na gravidez

Ella Speichinger, MD
Christine H. Holschneider, MD

25

A incidência de doença cirúrgica é a mesma nas pacientes grávidas e não grávidas. Um total de 1,5 a 2% de todas as gestações passam por intervenção cirúrgica não obstétrica. Os sintomas presentes de doenças cirúrgicas são muitas vezes similares nas pacientes grávidas e não grávidas. Os distúrbios cirúrgicos mais comuns na gravidez são apendicite, colecistite, obstrução intestinal, torção anexial, trauma e doença cervical e mamária. Exames de imagem tem uso limitado mas podem ser realizados durante a gravidez se os resultados forem alterar significativamente o tratamento. O segundo trimestre é o momento preferido para cirurgia não urgente. A cirurgia não deve ser retardada em nenhum trimestre se houver suspeita de infecção sistêmica ou de doença grave, visto que está associada com risco mais alto para a mãe e para o feto. Sempre que possível, a anestesia regional deve ser realizada. A gravidez não muda o prognóstico, que depende principalmente da extensão da doença no diagnóstico. Uma abordagem multidisciplinar com medicina materno-fetal, cirurgia, anestesia e neonatologia durante o plano de tratamento é valiosa para assegurar resultados ideais para a mãe e para o feto.

Intervenções cirúrgicas que não a cesariana são realizadas em 1,5 a 2% de todas as gestações. Anatomia e fisiologia alteradas e riscos potenciais para a mãe e para o feto tornam mais difícil o diagnóstico e o manejo de distúrbios cirúrgicos durante a gravidez. Os interesses da mãe e do feto são melhor alcançados pela participação ativa do obstetra com o anestesiológico, o neonatologista e o cirurgião geral durante todo o diagnóstico da mãe e manejo de um distúrbio cirúrgico não obstétrico. É imperativo que o obstetra esteja bem-informado sobre as formas nas quais os distúrbios cirúrgicos influenciam a gravidez e vice-versa, os riscos e procedimentos diagnósticos e os terapêuticos para o feto e o manejo apropriado do trabalho de parto pré-termo no período pós-operatório imediato.

Os distúrbios cirúrgicos podem ser incidentais ou diretamente relacionados à gravidez. A avaliação diagnóstica requer avaliação elaborada e minuciosa de sinais físicos, às vezes sem auxílio diagnóstico sofisticado que envolvam risco ao feto em desenvolvimento. É importante um bom julgamento à respeito do momento certo, dos métodos e da extensão do tratamento. Na ausência de peritonite, perfuração visceral ou hemorragia, os

distúrbios cirúrgicos durante a gestação em geral possuem pouco efeito sobre a função placentária e o desenvolvimento fetal.

CONSIDERAÇÕES MATERNAS

A gravidez é acompanhada por mudanças fisiológicas e anatômicas que alteram a avaliação e o manejo da paciente cirúrgica. O aumento de 30 a 50% no volume plasmático durante a gravidez afeta o débito cardíaco e pode alterar a distribuição de fármaco e os resultados dos testes laboratoriais. A massa de hemácias aumenta, mas não tanto quanto o volume plasmático, resultando em uma leve anemia fisiológica. A pressão osmótica colóide é diminuída durante a gravidez. Aumento de líquido intersticial é visto como edema leve, principalmente nas extremidades inferiores. A resistência vascular periférica diminui durante a gravidez. As pressões arteriais sistólica e diastólica caracteristicamente caem durante o início do segundo trimestre, com um retorno gradual para os níveis basais no termo. A capacidade residual pulmonar funcional diminui devido à limitação da expansão diafragmática. A ventilação minuto aumenta devido ao aumento do volume final e da frequência respiratória. Existe uma alcalose respiratória leve compensada. O aumento do fluxo sanguíneo renal é evidenciado por taxa de filtração glomerular aumentada e diminuição nos valores de creatinina sérica e de nitrogênio da ureia sanguínea. A motilidade gastrointestinal é diminuída, resultando em esvaziamento gástrico retardado e em constipação. O útero aumentado pode alterar a relação anatômica entre os diferentes órgãos. Quando a paciente está na posição supina, o útero aumentado pode comprimir a veia cava inferior e resultar em síndrome de compressão da veia cava com hipotensão.

ACOG Committee Opinion No. 284: Nonobstetric surgery in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:431. PMID: 12907126.

Price LC, Slack A, Nelson-Piercy C. Aims of obstetric critical care management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:775-799. PMID: 18693071.

CONSIDERAÇÕES FETAIS

O cuidado ideal da paciente cirúrgica grávida requer que os perigos potenciais para o feto sejam minimizados. Isso inclui riscos associados com a doença materna, procedimentos radiológicos diagnósticos, fármacos terapêuticos, anestesia e cirurgia. A avaliação dos riscos e dos benefícios para a mãe é relativamente fácil, mas não tanto para o feto, devido a sua relativa inacessibilidade.

Várias modalidades de imagem estão disponíveis para diagnóstico durante a gravidez, incluindo ultrassonografia (US), ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) e raio X.

► Exposição à radioterapia

Embora não sejam relatados efeitos perigosos definitivos a partir do uso diagnóstico de US e de RM durante a gravidez, a exposição à radioterapia está associada com riscos fetais. Procedimentos de TC ou de raio X diagnósticos selecionados podem ser realizados com cuidado na paciente grávida. O feto deve ser protegido sempre que possível. O risco de efeitos fetais adversos associados com exposição à radioterapia muda com a idade gestacional e está relacionado à dose de radioterapia para o feto. Esses riscos caem principalmente em duas categorias: teratogenicidade e carcinogenicidade. Por exemplo, dentro de duas semanas de fertilização, o embrião é mais suscetível à falha de implantação. Se a implantação não foi afetada, a teratogenicidade é extremamente improvável. Antes de oito semanas, o feto está em risco de restrição de crescimento induzido por radioterapia. Em 8 a 15 semanas, o embrião é mais suscetível a retardo mental, com um risco de aproximadamente 4% na exposição em 10 cGy e 60% em 150 cGy. Os efeitos teratogênicos são improváveis em embriões com mais de 20 semanas. Os defeitos fetais mais comuns vistos com irradiação fetal direta de 10 cGy ou mais são microcefalia, retardo mental, restrição de crescimento intrauterino e anormalidades nos olhos. A evidência atual não sugere aumento de risco fetal estrutural ou de desenvolvimento com doses de radioterapia menores do que 5 cGy. Há um segundo conjunto de preocupações quanto à exposição à radioterapia dentro do útero e sua associação com um aumento nas neoplasias na infância. O risco parece estar relacionado à dose. A exposição à radioterapia fetal de ambientes naturais é estimada em 0,1 cGy. Estima-se que a exposição fetal para 2 a 5 cGy transforme-se em um risco relativo de 1,5 a 2 para câncer fatal na infância, reconhecendo que o risco absoluto ainda é muito baixo (dois em 2.000). O Quadro 25 a 1 descreve as estimativas de exposição à radioterapia fetal com vários procedimentos diagnósticos.

► Exposição a contraste

Tradicionalmente, recomenda-se que o uso de contraste de iodo seja evitado durante a gravidez. Embora estudos de animais *in vivo* não tenham documentado teratogênese, o contraste iônico quando instilado diretamente no saco amniótico durante a amniotografia provocou hipotireoidismo. O uso intravenoso de meio de contraste não iônico não tem efeito sobre a função da

Quadro 25-1 Exposição à radioterapia fetal estimada a partir de procedimentos radiológicos diagnósticos comuns

Procedimento	Exposição fetal
	cGy (rad)
Raio X de tórax (2 visões)	$2-7 \times 10^{-5}$
Mamografia (4 visões)	$7-20 \times 10^{-3}$
Raio X abdominal (1 visão)	0,1-0,3
Raio X de tórax (1 visão)	$1-2 \times 10^{-3}$
Mapeamento de ventilação e perfusão	0,01-0,04
TC helicoidal do tórax	$1-10 \times 10^{-3}$
TC do abdome	1,7-3,5
TC da pelve	1,0-4,6

Observação: Gray (Gy) é a unidade do Sistema Internacional para a dose absorvida de radioterapia (rad), que é a unidade antiga, mas ainda usada com frequência (1 Gy = 100 rad; 1 cGy = 1 rad). A exposição radiográfica a partir de um procedimento diagnóstico único para menos de 5 cGy (5 rad) não foi associada com um aumento nas anormalidades fetais ou na perda de gravidez. Embora tenham surgido preocupações sobre a exposição na variação de 5 a 10 cGy (5 a 10 rad), risco de desenvolvimento grave para o feto não é conhecido até que a dose absorvida atinja 10 cGy (10 rad).

tireoide neonatal. Devido aos dados existentes, o American College of Radiology afirma que conclusões definitivas quanto à segurança do uso de contraste iodado intravascular não podem ser feitas e recomenda seu uso na gravidez somente se necessário. Antes da administração, é importante ponderar a informação que será obtida pela adição de contraste de iodo e obter consentimento informado. É essencial que bebês cujas mães tenham recebido contraste de iodo tenham a função da tireoide testada após o nascimento.

O gadolínio atravessa a placenta e considera-se que seja excretado pelos rins fetais no líquido amniótico. Há uma preocupação teórica para toxicidade relacionada à persistência de gadolínio livre. O American College of Radiology contraindica seu uso na gravidez, afirmando que ele deve ser usado apenas se for absolutamente essencial e após consentimento informado. Contudo, a US Food and Drug Administration classifica o gadolínio como um fármaco de classe C e a European Society of Radiology afirma que, com base na evidência disponível, o uso de gadolínio na gravidez parece ser seguro.

Em resumo, procedimentos radiológicos pré-operatórios de rotina não são justificados. Contudo, se o manejo clínico da paciente grávida fosse significativamente alterado com base nos achados de um procedimento radiológico criteriosamente realizado, o risco de exposição fetal limitado é geralmente aceito. O gadolínio deve ser considerado apenas se a informação diagnóstica obtida do estudo for essencial para a saúde da mãe. Quando múltiplas imagens diagnósticas são requeridas, a consulta com um especialista em dosimetria pode ser útil para calcular a dose fetal estimada.

► Riscos cirúrgicos e anestésicos

Felizmente, muitas mulheres que requerem cirurgia durante a gravidez são relativamente saudáveis e passam por um curso pós-operatório sem qualquer problema. Em geral, a segurança da cirurgia não obstétrica na gravidez e da anestesia geral tem sido bem estabelecida. Todavia, alguns riscos aumentados estão associados com cirurgia e anestesia durante a gravidez e procedimentos cirúrgicos puramente eletivos devem ser adiados para depois da gravidez. Estudos individuais sugeriram um possível aumento nos defeitos do tubo neural; outros registros documentaram efeitos adversos incluindo baixo peso ao nascer, prematuridade, restrição de crescimento intrauterino e morte neonatal precoce, mas considera-se que eles se correlacionem com a condição subjacente que necessita do procedimento cirúrgico. Uma revisão de 54 artigos documentando os resultados de gravidez de procedimentos cirúrgicos não obstétricos entre 1966 e 2002 encontrou um baixo índice de aborto, anormalidades congênitas e nascimento pré-termo, porém não podem ser feitas conclusões definitivas, visto que não havia grupo-controle adequado. Assim, apesar da segurança geral dos agentes anestésicos na gravidez, ainda permanece alguma preocupação quanto à teratogenicidade no início da gestação e toda cirurgia, exceto a verdadeiramente urgente, deve ser adiada até o segundo trimestre. O segundo trimestre é o momento preferido de cirurgia quando comparado ao terceiro trimestre, visto que o risco de trabalho de parto pré-termo e de aborto espontâneo é mais baixo naquele momento. Sempre que possível, deve ser realizada anestesia regional. Nenhuma toxicidade reprodutiva conhecida está associada com agentes anestésicos locais atualmente usados nas variações de dose recomendadas. O uso pós-operatório de curto prazo de agentes analgésicos narcóticos, muitas vezes em combinação com acetaminofeno ou fármacos anti-inflamatórios não esteroidais antes de 32 semanas, geralmente não produz efeitos fetais adversos.

Como a asfixia intrauterina é um risco maior para o feto em consequência a cirurgia materna, monitoração e manutenção da capacidade de transporte de oxigênio materna, da afinidade de oxigênio, da PO_2 arterial e do fluxo sanguíneo placentário durante os períodos pré-operatório, operatório e pós-operatório são importantes. Para gestações com mais de 18 semanas, deve ser dada atenção para realizar uma mobilização uterina a fim de prevenir a compressão da veia cava quando a paciente estiver na posição supina. A administração de oxigênio suplementar e a manutenção de volume circulante também ajudam na oxigenação fetal. Uma redução na pressão sanguínea materna pode levar diretamente à hipoxia fetal. Reduções maiores na perfusão uteroplacentária por constrição vascular direta e um aumento no tônus uterino são observados em associação com o uso de vasopressores, especialmente aqueles com atividade predominantemente α -adrenérgica. Efedrina, com seu efeito beta-adrenérgico periférico, produz muito menos vasoespasmo e tem sido tradicionalmente o vasopressor de escolha na paciente grávida, especialmente para tratar complicações hipotensivas da anestesia regional. Dados mais recentes acham a fenilefrina uma boa alternativa sem efeitos fetais adversos.

Para assegurar o bem-estar fetal, a monitoração da frequência cardíaca fetal eletrônica contínua deve ser utilizada quando

a cirurgia materna for realizada após 24 horas contanto que o dispositivo de monitoração possa funcionar fora do campo cirúrgico estéril. Em alguns casos, a monitoração fetal eletrônica intraoperatória pode ser considerada em gestações pré-viáveis para facilitar o posicionamento e a oxigenação maternos. Se o feto for considerado viável, aconselha-se, no mínimo, monitoração fetal eletrônica e de contração antes e após o procedimento para avaliar o bem-estar fetal e para avaliar sinais de trabalho de parto pré-termo.

A gravidade da resposta inflamatória associada com a doença que requer cirurgia parece ser mais importante para determinar o desfecho da gravidez do que o uso de anestesia ou do próprio procedimento cirúrgico. O trabalho de parto prematuro não é um resultado comum de procedimentos como a laparotomia exploradora a menos que perfuração visceral e peritonite sejam encontradas ou um procedimento pélvico baixo seja realizado com manipulação uterina significativa. O uso profilático de tocolíticos nesse cenário é controverso. Muitas vezes, uma dose única de um agente beta-adrenérgico como a terbutalina é suficiente para cessar as contrações. O uso de indometacina pode ser preferido se uma inflamação significativa estiver presente; contudo, a permeabilidade do ducto arterial e o índice de líquido amniótico devem ser monitorados se utilizado por mais de 48 horas. Se possível, a atividade uterina deve ser monitorada após a cirurgia para detectar trabalho de parto pré-termo e permitir intervenção precoce. Não existem estudos para orientar a decisão de administrar glicocorticoides profiláticos no momento da cirurgia não obstétrica. Na ausência de infecção materna sistêmica, os glicocorticoides devem ser considerados se a gestação estiver entre 24 e 34 semanas para reduzir a morbidade e a mortalidade perinatal se ocorrer parto pré-termo. Além disso, não há literatura para sustentar a suplementação de progesterona perioperatoriamente a menos que o corpo lúteo seja removido antes de 12 semanas de gestação.

Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;112:333-340. PMID: 18669732.

Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Oren D, et al. Pregnancy outcome following nonobstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005;190:467-473. PMID: 16105538.

McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, et al. Radiation exposure and pregnancy: When should we be concerned? *Radiographics* 2007;27:909-917.

The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion: Nonobstetric surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:420-421. PMID: 21252774.

CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS

► Histórico

Pistas para a causa de distúrbios cirúrgicos na gravidez são muitas vezes encontradas em uma revisão cuidadosa da história médica. O estágio e o estado da gravidez também são relevantes.

► Dor

A dor é o sintoma mais proeminente encontrado com condições abdominais agudas que complicam a gravidez. Dor abdominal generalizada, espasmo e rebote sugerem fortemente peritonite secundária a sangramento, exsudação ou vazamento de conteúdos intestinais. Os sinais peritoneais podem ser menos evidentes na gravidez visto que o útero pode deslocar o órgão infectado pelo contato com o peritônio parietal. Câibra com dor abdominal central inferior sugere um distúrbio uterino. Dor abdominal inferior em qualquer lado sugere torção, ruptura ou hemorragia de um cisto ou tumor ovariano. Dor na parte inferior direita ou no meio do abdome sugere apendicite. Distúrbios do colo descendente e sigmoide com dor no quadrante inferior esquerdo raramente são encontrados por causa da idade relativamente jovem das pacientes obstétricas. A dor no meio do abdome no início da gestação sugere uma origem intestinal. Dor abdominal superior está muitas vezes relacionada com o fígado, o baço, a vesícula biliar, o estômago, o duodeno ou o pâncreas. Constipação é um problema comum, mas raramente está associada com outros sintomas.

► Outros sintomas

Dor abdominal associada com náusea e vômito após o primeiro trimestre normalmente sugere um distúrbio gastrointestinal. Náusea e vômito associados à incapacidade de liberar gases ou fezes apontam para uma obstrução intestinal. A diarreia é raramente encontrada em associação com problemas cirúrgicos agudos, exceto como um sintoma de colite ulcerativa recorrente.

A síncope associada com dor e sinais de irritação peritoneal em geral indica uma emergência abdominal aguda com ruptura de uma víscera, isquemia ou hemorragia. Uma temperatura de 38°C ou mais sugere infecção, que pode ser localizada por outros achados clínicos. A febre também pode estar associada com estágios tardios de necrose visceral nos casos de torção ou de isquemia intestinal. O sangramento vaginal geralmente aponta para um problema intrauterino ou cervical. A infecção do trato urinário é muitas vezes acompanhada por frequência e urgência urinária.

► Exame físico

A paciente com um abdome agudo deve passar por avaliação cuidadosa dos órgãos reprodutivos. Seus sinais vitais e a condição geral devem ser observados bem como a presença ou ausência de sons intestinais, rigidez abdominal ou dor à descompressão e à presença ou ausência de uma massa. O menor número possível de exame físico do abdome deve ser cuidadosamente realizado, sem pressa e com explicação adequada, usando a parte plana da mão e iniciando em uma área assintomática.

► Estudos laboratoriais

Vários estudos laboratoriais rotineiramente usados na avaliação de doença cirúrgica possuem valores normais alterados durante a gravidez; eles são discutidos quando apropriado para a doença específica. A contagem de leucócitos é considerada elevada se o valor estiver acima de 16.000/μL em qualquer trimestre. Em

geral, passa um intervalo de várias horas entre o início da hemorragia e a detecção de valores de hematócritos diminuídos.

ANESTESIA

O tipo de anestesia é determinado principalmente pelo procedimento cirúrgico planejado. Todos os agentes anestésicos gerais atravessam a placenta mas não são considerados teratogênicos. A anestesia regional minimiza a exposição fetal mas pode não ser apropriada para o procedimento cirúrgico ou para a condição materna. Se a anestesia geral for prevista, é importante considerar as mudanças fisiológicas na gravidez, tais como aumento de edema orofaríngeo e diminuição da abertura glótica, que pode complicar a intubação e a ventilação. Obesidade e pré-eclâmpsia podem exacerbar essas dificuldades, levando à aspiração, ao fracasso na intubação e à hipoxia materna e fetal subsequente. Apesar disso, a anestesia geral bem-sucedida otimiza a oxigenação materna e fetal e reduz a irritabilidade uterina intraoperatória. Durante a anestesia regional ou geral, a suplementação de oxigênio liberal deve ser empregada para evitar hipoxia materna e fetal.

Cheek TG, Baird E. Anesthesia for nonobstetric surgery: Maternal and fetal considerations. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:535-545. PMID: 20393407.

Lynch J, Scholz S. Anaesthetic-related complications of caesarean section. *Zentralbl Gynakol* 2005;127:91-95. PMID: 15800840.

PRINCÍPIOS DO MANEJO CIRÚRGICO

O atraso no diagnóstico e na realização da cirurgia é o fator primariamente responsável pelas taxas de morbidade materna aumentadas e pela perda perinatal, especialmente com trauma abdominal materno. A exploração cirúrgica imediata é geralmente indicada na presença de sinais inconfundíveis de irritação peritoneal, evidência de obstrução intestinal estrangulante com possível gangrena, ou hemorragia intra-abdominal. Em condições subagudas, deve-se tomar cuidado na decisão de prosseguir com a cirurgia. A cirurgia que não é urgente e pode ser retardada deve ser deixada para o segundo trimestre ou o puerpério. As técnicas cirúrgicas em geral não são alteradas por causa da gravidez. Fundamentos do bom cuidado pré-operatório incluem hidratação adequada, disponibilidade de sangue para transfusão e medicação pré-operatória apropriada que não diminuirá a oxigenação para a mãe e para o feto. Idade gestacional, tamanho uterino, distúrbio cirúrgico específico e tipo de cirurgia prevista a ser realizada são fatores importantes na seleção da incisão abdominal. Na operação, o procedimento menos extenso necessário deve ser realizado com a mínima manipulação possível do útero. A menos que uma indicação obstétrica esteja presente ou que o útero interfira na realização do procedimento, normalmente é melhor não realizar uma cesariana durante uma operação abdominal.

O cuidado pós-operatório depende da idade gestacional e da operação realizada. Para pacientes cuja gestação atingiu a viabilidade, a monitoração eletrônica da frequência cardíaca fetal e da atividade uterina deve ser continuada no período

pós-operatório imediato, com equipe capaz de realizar uma cesariana de emergência prontamente disponível. A sedação excessiva e o desequilíbrio de líquidos ou de eletrólitos devem ser evitados. Recomenda-se estimular a atividade materna precoce e a retomada da ingestão alimentar normal.

TROMBOPROFILAXIA

A gravidez e a cirurgia aumentam o risco de tromboembolismo venoso (TEV). Começando no início da gravidez, fatores de coagulação de vitamina K e inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 aumentam, ao passo que os níveis de proteína S diminuem. A cirurgia aumenta a estase venosa e causa dano endotelial. As trombopprofilaxias mecânica e farmacológica reduzem a incidência de TEV sintomático. Aparelhos de compressão pneumática possuem poucas contraindicações e devem ser considerados para todas as mulheres grávidas que realizam cirurgia. A trombopprofilaxia farmacológica deve ser comparada ao risco de trombose da paciente *versus* o sangramento perioperatório. As mulheres grávidas que possuem uma trombofilia hereditária ou adquirida, imobilização prolongada, história prévia de TEV, malignidade, idade maior do que 35 anos, gestação múltipla, doença sistêmica ou obesidade possuem risco aumentado de TEV.

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Ed.). *Chest* 2008;133:844S-886S. PMID: 18574280.

Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, et al. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: A multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2009;145:825-835. PMID: 19388925.

LAPAROSCOPIA NA GRAVIDEZ

Durante as últimas duas décadas, a laparoscopia tem sido cada vez mais utilizada durante a gravidez no manejo de uma variedade de distúrbios cirúrgicos, mais comumente para a exploração e o tratamento de massas anexiais, para apendicectomia e para colecistectomia, mas também para procedimentos cirúrgicos mais técnicos como nefrectomia, esplenectomia ou linfadenectomia retroperitoneal. As principais vantagens são morbidade pós-operatória diminuída, menos dor, estadia hospitalar e tempo de recuperação pós-operatória mais curtos. Também pode haver benefícios específicos à gravidez, tais como menos manipulação uterina e melhor visualização ao redor do útero aumentado. Possíveis desvantagens são o risco de lesão ao útero grávidico, dificuldade técnica com exposição por causa do útero aumentado, absorção aumentada de dióxido de carbono e fluxo sanguíneo uterino diminuído secundário à pressão intra-abdominal excessiva. O conhecimento dos efeitos de curto e de longo prazo da laparoscopia sobre o feto humano é limitado. A laparoscopia tem sido realizada durante todos os trimestres. Durante a primeira metade da gravidez, os riscos inerentes ao procedimento laparoscópico não parecem ser substancialmente aumentados em comparação com os riscos nas pacientes não grávidas. O maior estudo baseado na população de

2.181 laparoscopias e 1.522 laparotomias antes de 20 semanas de gestação não encontrou nenhum impacto diferencial de laparoscopia *versus* laparotomia no resultado perinatal. A perda fetal parece estar associada com a gravidade da doença materna e não com a técnica cirúrgica. Os riscos de lesão uterina podem ser abrandados colocando-se uma porta supraumbilical 6 cm acima do fundo do útero usando a técnica aberta (de Hasson); outros recomendam inserir a agulha Veres no quadrante superior esquerdo. A colocação de trocarte sob orientação de ultrassonografia também foi descrita. Como há incerteza quanto aos possíveis efeitos adversos de pneumoperitônio e potencial para acidose fetal, tentativas devem ser feitas para manter a pressão intra-abdominal entre 8 e 12 mmHg e não exceder 15 mmHg. A monitoração do CO₂ intraoperatório deve ser utilizada para manter o CO₂ expiratório final entre 32 e 34 mmHg.

Corneille MG, Gallup TM, Bening T, et al. The use of laparoscopic surgery in pregnancy: Evaluation of safety and efficacy. *Am J Surg* 2010;200:363-367. PMID: 20800715.

Guidelines Committee of SAGES. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2008;22:849-861. PMID: 18288533.

DOENÇAS E DISTÚRBIOS GASTRINTESTINAIS

O diagnóstico acurado precoce de doença cirúrgica abdominal grave durante a gravidez é mais difícil pelas seguintes razões: (1) relações anatômicas alteradas, (2) palpação e detecção prejudicadas de massas não uterinas, (3) sintomas deprimidos, (4) sintomas que imitam os desconfortos normais da gravidez e (5) dificuldade em diferenciar distúrbios cirúrgicos e obstétricos. Em geral, a cirurgia eletiva deve ser evitada durante a gravidez, mas a operação deve ser realizada prontamente para distúrbios agudos definidos ou prováveis. A abordagem aos problemas cirúrgicos na gravidez ou em pacientes no puerpério deve ser a mesma que nas pacientes não grávidas, com intervenção cirúrgica imediata quando indicada. O risco de induzir o trabalho de parto com laparoscopia diagnóstica ou laparotomia é baixo, contanto que a manipulação desnecessária do útero e dos anexos seja evitada. O abortamento espontâneo tem mais probabilidade de ocorrer se a cirurgia for realizada antes de 14 semanas de gestação ou quando houver peritonite.

APENDICITE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Os sintomas incluem dor abdominal, geralmente localizada no quadrante médio ou inferior direito, com náusea, vômito e/ou anorexia.
- ▶ As pacientes podem ter uma contagem elevada de leucócitos com um desvio para a esquerda.
- ▶ A ultrassonografia ou a TC demonstra aumento ou inflamação do apêndice.

Achados clínicos

Apendicite aguda é a complicação extrauterina mais comum da gravidez para a qual é realizada cirurgia. A suspeita de apendicite é responsável por quase dois terços de todas as laparotomias exploradoras não obstétricas realizadas durante a gravidez; a maioria dos casos ocorre no segundo e terceiro trimestres.

A apendicite ocorre em 0,1 a 1,4 por 1.000 gestações. Embora a incidência de doença não seja aumentada durante a gestação, a ruptura do apêndice ocorre 2 a 3 vezes mais durante a gravidez secundária aos atrasos no diagnóstico e na operação. As taxas de morbidade e mortalidade materna e perinatal são muito maiores quando a apendicite é complicada por peritonite.

A. Sinais e sintomas

O diagnóstico de apendicite na gravidez é desafiador. Sinais e sintomas muitas vezes são atípicos e não dramáticos. Dor no quadrante inferior direito ou no quadrante médio quase sempre está presente quando ocorre apendicite aguda na gravidez, mas pode ser atribuída à chamada dor no ligamento redondo ou infecção do trato urinário. Nas mulheres não grávidas, o apêndice está localizado no quadrante inferior direito (65%), na pelve (30%), ou na região retrocecal (5%). Tradicionalmente imaginava-se que a gravidez deslocasse o apêndice para cima. Contudo, alguns estudos retrospectivos sugerem que existe apenas migração mínima do apêndice durante a gravidez.

O sintoma clínico mais consistente encontrado nas mulheres grávidas com apendicite é dor vaga no lado direito do abdome, embora padrões atípicos de dor estejam presentes. A proteção muscular e a dor à descompressão são muito menos demonstráveis à medida que a gestação progride. Se a dor muda de desconforto localizado para uma natureza mais difusa, deve-se suspeitar de perfuração do apêndice. Dolorimento retal e vaginal estão presentes em 80% das pacientes, principalmente no início da gravidez. Náusea, vômito e anorexia geralmente estão presentes, como na paciente não grávida. Durante o início da apendicite, a temperatura e a frequência de pulso são relativamente normais. A febre alta não é característica da doença e 25% das mulheres grávidas com apendicite são afebris.

B. Achados laboratoriais

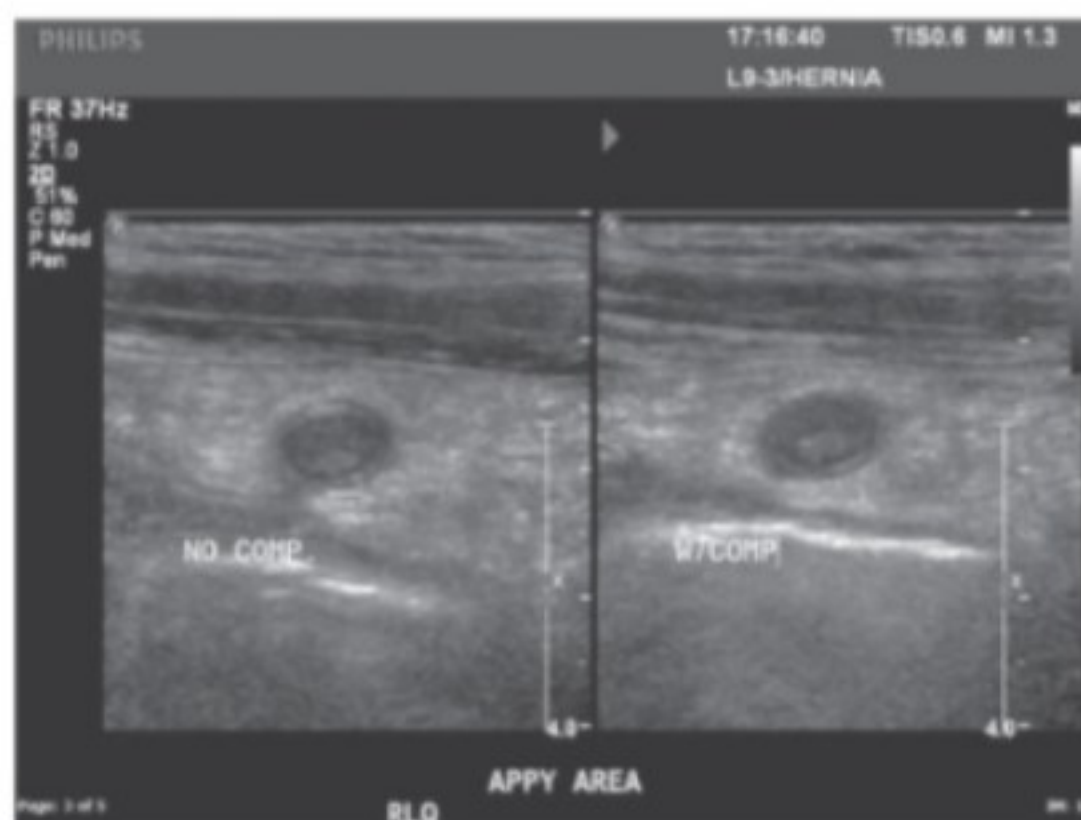
A leucocitose relativa da gravidez (normal 6.000 a 16.000/ μ L) obscurece a interpretação de infecção. Embora nem todas as pacientes com apendicite tenham contagem de leucócitos acima de 16.000/ μ L, pelo menos 75% mostram um desvio para a esquerda no diferencial. O exame de urina pode revelar piúria significativa (20%), bem como hematuria microscópica. Isso é particularmente verdadeiro na última metade da gravidez, quando o apêndice migra para mais próximo ao ureter retroperitoneal.

C. Imagem

Na paciente não grávida, a TC do abdome com e sem contraste tem se tornado uma ferramenta importante que auxilia no diagnóstico de apendicite. Para evitar o risco de radioterapia para o feto, o US tem um papel distinto como a modalidade de imagem



A



B

▲ Figura 25-1 Apendicite aguda diagnosticada por ultrassonografia de compressão graduada. **A:** Imagem longitudinal do quadrante inferior direito demonstra o apêndice como uma estrutura tubular com parede espessa e extremidade cega. **B:** Imagens transversais com e sem compressão demonstram que essa estrutura permanece pelo menos com 6 mm de espessura com compressão. (Imagens utilizadas, com permissão, de Dr. Maitraya Patel, Olive view-UCLA Medical Center, Sylmar, CA.)

de primeira linha na gravidez (Fig. 25-1). A ultrassonografia de compressão graduada tem alto valor preditivo positivo, porém sensibilidade média em diagnosticar apendicite. A RM é útil em ajudar no diagnóstico em pacientes cujos achados ultrassonográficos não são diagnósticos. Se o US não for diagnóstico e a RM não estiver disponível, a TC pode ser apropriada. Um apêndice não compressível na ultrassonografia é anormal, ao passo que a RM ou a TC podem demonstrar um apêndice aumentado, cheio de líquido com ou sem fekalito. Um apêndice que mede mais de 6 mm deve ser considerado anormal.

► Diagnóstico diferencial

A pielonefrite é o diagnóstico incorreto mais comum em pacientes com apendicite aguda na gravidez. O diagnóstico diferencial de apendicite inclui distúrbios gastrintestinais como gastrenterite, obstrução do intestino delgado, diverticulite e neoplasia; outros diagnósticos possíveis são distúrbios ginecológicos e obstétricos como cisto de corpo lúteo rompido, torção aneal, gravidez ectópica, descolamento da placenta, trabalho de parto precoce, síndrome do ligamento redondo, corioamnionite, mioma degenerado ou salpingite.

► Complicações

O trabalho de parto pré-termo no pós-operatório ocorre em 25% das pacientes no segundo trimestre e em até 50% das pacientes no terceiro trimestre. A maioria dos partos pré-termo ocorre na primeira semana pós-operatória. Pode ocorrer perda perinatal em associação com trabalho de parto pré-termo e parto ou com peritonite generalizada e sepse, ocorrendo em 0 a 1,5% dos casos de apendicite não complicada. Vinte e cinco por cento das mulheres grávidas com apendicite irão progredir para perfuração; esse risco é maior quando a cirurgia é retardada mais de 24 horas. Com ruptura do apêndice, as taxas de perda fetal são relatadas em até 30% e taxas de mortalidade materna de até 4% são relatadas. Isso é de particular preocupação porque a ruptura do apêndice ocorre com mais frequência no terceiro trimestre.

► Tratamento

A intervenção cirúrgica imediata é indicada uma vez que é feito o diagnóstico de apendicite. No caso do trabalho de parto ativo, a cirurgia deve ser realizada imediatamente após o parto. A demora no tratamento aumenta o risco de perfuração, que sucessivamente aumenta o risco de perda fetal. Sob condições apropriadas, a apendicetomia laparoscópica pode ser tão segura quanto a apendicetomia aberta. Uma revisão sistemática de 637 casos de apendicetomia laparoscópica mostrou uma taxa significativamente mais alta de perda fetal (6 vs. 3,1%), apesar de apresentar taxas iguais ou menores de trabalho de parto pré-termo comparadas com apendicetomia aberta. Grandes séries relatam uma taxa de exploração cirúrgica negativa entre 13 e 55%, provavelmente devido aos muitos processos que podem imitar apendicite na gravidez. Quando o apêndice aparece normal na laparotomia, é importante exploração cuidadosa para outras condições não obstétricas e obstétricas.

O tratamento de apendicite aguda não perfurada que complica a gravidez é apendicetomia. Uma dose única de antibióticos profiláticos pré-operatórios deve ser dada rotineiramente. No cenário de perfuração, peritonite ou formação de abscesso, antibióticos intravenosos de amplo espectro devem ser continuados até que a cultura e o antibiograma possam estreitar a escolha do antibiótico. Se a drenagem for necessária para peritonite generalizada, os drenos devem ser colocados de forma transabdominal e não de forma transvaginal. Durante o primeiro trimestre, uma incisão transversal no ponto de McBurney ou sobre a área de máximo desconforto é geralmente considerada

apropriada. Se o diagnóstico não é certo, pode ser feita uma incisão na linha média vertical. A laparoscopia é uma abordagem cirúrgica alternativa utilizada com frequência crescente, especialmente na primeira metade da gravidez. No final do segundo trimestre ou no terceiro trimestre, uma incisão centralizada sobre o ponto de sensibilidade máxima com divisão do músculo em geral fornece exposição ideal do apêndice. Como uma regra, a doença do apêndice é tratada e a gravidez é deixada isolada. O fechamento da fásia e da massa combinados de *Smead-Jones* com fechamento secundário da cicatriz 72 horas mais tarde pode ser aconselhável quando o apêndice é gangrenoso ou perfurado ou na presença de peritonite ou formação de abscesso.

O aborto induzido raramente é indicado. Dependendo da idade gestacional e do cuidado neonatal especializado disponível, o parto abdominal ocasionalmente é realizado quando ocorre peritonite, sepse ou um grande abscesso apendicular ou de fundo de saco. Os dados são limitados, portanto, fazer recomendações definitivas quanto ao uso de tocolíticos profiláticos é difícil. Parece desnecessário na apendicite não complicada, mas pode ser apropriado com doença avançada. O cuidado é indicado por causa de relatos de que os tocolíticos estão associados com um risco aumentado de edema pulmonar em mulheres com sepse. O trabalho de parto que ocorre logo após a cirurgia no final do terceiro trimestre deve progredir porque não é associado com risco significativo de deiscência da ferida. Às vezes, o útero grande pode servir como uma barreira para a infecção, que após o parto pode se romper, levando a um abdome agudo dentro de horas após o parto.

► Prognóstico

Melhor suporte hídrico e nutricional, uso de antibióticos, anestesia mais segura, intervenção cirúrgica imediata e técnica cirúrgica melhorada têm sido elementos importantes na redução significativa de mortalidade materna por apendicite durante a gravidez. Da mesma forma, a taxa de mortalidade fetal melhorou significativamente nos últimos 50 anos. A perda perinatal é baixa e a mortalidade materna é insignificante em casos de apendicite não complicada, mas aumentam significativamente no cenário de peritonite ou de ruptura do apêndice. Assim, é imperativo evitar atraso cirúrgico. Uma taxa mais alta de laparoscopia ou de laparotomia negativa pode ser um dilema aceitável para uma taxa de mortalidade fetal inferior.

Oto A, Ernst RD, Shah R, et al. Right-lower-quadrant pain and suspected appendicitis in pregnant women: Evaluation with MR imaging-initial experience. *Radiology* 2005;234:445-451. PMID: 15591434.

Pates JA, Avendano TC, Zaretsky MV, McIntire DD, Twickler DM. The appendix in pregnancy: Confirming historical observations with a contemporary modality. *Obstet Gynecol* 2009;114:805-808. PMID: 19888038.

Walsh CA, Tang T, Walsh SR. Laparoscopic versus open appendectomy in pregnancy: A systematic review. *Int J Surg* 2008;6:339-344. PMID: 18342590.

COLECISTITE E COLELITÍASE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ As pacientes em geral apresentam dor abdominal no quadrante superior direito ou na região epigástrica.
- ▶ Os exames de laboratório no soro podem demonstrar uma elevação na contagem de leucócitos e/ou enzimas hepáticas elevadas.
- ▶ A ultrassonografia do quadrante superior direito do abdome geralmente é diagnóstica nesses casos.

▶ Achados clínicos

A doença da vesícula biliar é uma das condições médicas mais comuns e o segundo distúrbio cirúrgico mais comum durante a gravidez. Os cálculos biliares são responsáveis por 90% das colecistites nos países ocidentais; infecções parasitárias são uma causa menos comum. A colecistite aguda ocorre de uma em 1.600 até uma em 10.000 gestações. Fatores de risco bem-descritos para colelitíase são idade, sexo feminino, fertilidade, obesidade e história familiar. Foi estimado que pelo menos 3,5% das mulheres grávidas possuem cálculos biliares. As múltiparas têm um risco aumentado de doença da vesícula biliar. A progesterona e o estrogênio aumentam a litogenicidade biliar; a progesterona diminui a contratilidade da vesícula biliar. Essas mudanças são vistas no final do primeiro trimestre de gravidez.

A. Sinais e sintomas

Os sinais e os sintomas são similares àqueles vistos nas pacientes não grávidas e incluem anorexia, náusea, vômito, dispepsia e intolerância a alimentos gordurosos. A doença do trato biliar pode provocar dor no quadrante superior direito, epigástrica, escapular direita, no ombro e até no quadrante superior esquerdo ou no quadrante inferior esquerdo que tende a ser episódica. Episódios de cólicas biliares muitas vezes são de início agudo, aparentemente são desencadeadas por refeições e podem durar desde poucos minutos a várias horas. Febre, dor no quadrante superior direito e dor sob o fígado com inspiração profunda (sinal de Murphy) estão muitas vezes presentes em pacientes com colecistite aguda. Em casos graves a paciente pode ter icterícia leve ou parecer séptica.

B. Achados laboratoriais

Uma contagem elevada de leucócitos com um aumento nas formas imaturas é visto com colecistite aguda. Os níveis de aspartato transaminase (AST) e de alanina transaminase (ALT) estão muitas vezes aumentados. Aumentos modestos nos níveis de fosfatase alcalina e de bilirrubina são previstos muito precocemente na colecistite ou na obstrução de ducto comum. Contudo, um padrão mais característico de níveis de AST e ALT relativamente normais com níveis elevados de fosfatase alcalina

e de bilirrubina é geralmente encontrado após o primeiro dia do ataque. Essas mudanças não são diagnósticas e não significam cálculo de ducto biliar comum ou obstrução isolada, mas quando presentes servem para sustentar o diagnóstico. Lipase e amilase elevadas sustentam o diagnóstico de uma pancreatite associada.

C. Imagem

Os achados no US de cálculos biliares, uma parede espessada da vesícula biliar, acúmulo de líquido ao redor da vesícula biliar, um ducto biliar comum dilatado, ou mesmo edema no pâncreas são sugestivos de colelitíase e de colecistite. A precisão diagnóstica do US para detectar cálculos biliares na gravidez é de 95%, tornando-o o teste diagnóstico de escolha.

▶ Diagnóstico diferencial

A principal dificuldade diagnóstica imposta pela gravidez é diferenciar entre colecistite e apendicite. Além de sua associação com cálculos biliares, a colecistite pode ser infecciosa secundária a *Salmonella typhi* ou a parasitas. Várias outras lesões do trato biliar ocorrem raramente durante a gestação, incluindo cistos colédocos, que são vistos como uma dilatação esférica do ducto biliar comum com uma extremidade distal muito estreita ou obstruída. Pancreatite associada pode estar presente. Pré-eclâmpsia grave com dor abdominal no quadrante superior direito associada e testes de função hepática anormais; síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e contagem baixa de plaquetas (HELLP); fígado gorduroso agudo da gravidez e hepatite viral aguda estão no diagnóstico diferencial. A presença de proteinúria, edema não dependente, hipertensão e aumentos sustentados nos níveis de AST e ALT comparados com o nível de fosfatase alcalina são características clínicas e laboratoriais geralmente associadas com pré-eclâmpsia. Doença de úlcera péptica, infarto do miocárdio e herpes-zóster também possuem sintomas sobrepostos.

▶ Complicações

Infecção secundária com flora entérica como *Escherichia coli*, *Klebsiella* ou *Streptococcus faecalis* complica um quinto dos casos. A pancreatite pode muitas vezes acompanhar colecistite durante a gravidez. A remoção da vesícula biliar e de cálculos biliares pode ser preferida sobre o tratamento médico conservador quando a pancreatite é concomitante, visto que ela está associada com perda fetal em 3 a 20% das pacientes grávidas. Outras complicações incomuns de colecistite durante a gestação são cálculos intraductais retidos, colecistite gangrenosa, perfuração da vesícula biliar com peritonite biliar, fístulas colecistoentéricas e colangite ascendente.

▶ Tratamento

O manejo inicial de colelitíase sintomática e de colecistite na gravidez é não cirúrgico, com repouso intestinal, hidratação intravenosa, correção de desequilíbrios eletrolíticos e analgésicos. Se os antibióticos não forem dados rotineiramente, eles devem

ser administrados se não houver melhora em 12 a 24 horas ou se forem observados sintomas sistêmicos. Esse tratamento resulta em resolução de sintomas agudos na maioria das pacientes. A intervenção cirúrgica é indicada se os sintomas não melhorarem com o manejo clínico para episódios recorrentes de cólica biliar e para complicações como colecistite recorrente, coledocolitíase e pancreatite aguda biliar. Como as taxas de recorrência para doença biliar sintomática durante a gravidez podem ser de até 60 a 92%, o manejo cirúrgico ativo, especialmente no segundo trimestre, tem sido defendido nos anos recentes. A literatura recente tem demonstrado a segurança de colecistectomia aberta e laparoscópica durante a gravidez. Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com esfínterotomia endoscópica pode ser uma alternativa para pacientes selecionadas com cálculos no ducto biliar comum. O tratamento cirúrgico para colecistite não complicada realizado durante o segundo e o terceiro trimestres não parece estar associado com um aumento apreciável nas taxas de morbidade e mortalidade ou perda fetal.

► Prognóstico

Os resultados para a mãe e para o feto após cirurgia da vesícula biliar não complicada são excelentes. As taxas de morbidade e de mortalidade aumentam com a idade materna e com a extensão da doença.

Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: A systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-1788. PMID: 17509029.

Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg* 2008;196:599-608. PMID: 18614143.

Jackson H, Granger S, Price R, et al. Diagnosis and laparoscopic treatment of surgical diseases during pregnancy: An evidence-based review. *Surg Endosc* 2008;22:1917-1927. PMID: 18553201.

PANCREATITE AGUDA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- As pacientes normalmente apresentam dor epigástrica que pode irradiar para as costas.
- Os níveis de lipase e amilase séricas são elevados, achados diagnósticos de pancreatite.
- A ultrassonografia pode demonstrar um pâncreas aumentado e líquido dentro da cavidade peritoneal.

► Achados clínicos

A incidência de pancreatite aguda na gravidez varia de um em 1.000 até um em 5.000 partos. A pancreatite ocorre com mais

frequência no terceiro trimestre e no puerpério. A taxa de mortalidade associada com pancreatite aguda pode ser mais alta durante a gravidez por causa do atraso no diagnóstico. A causa essencial de pancreatite é a presença de enzimas digestivas ativadas dentro do pâncreas. Muitos casos de pancreatite são idiopáticos. Como na ausência de gravidez, a colelitíase é a causa mais comumente identificada, seguida por alcoolismo, lipídemia, pancreatite viral e induzida por medicamentos, pancreatite familiar, anormalidades estruturais do pâncreas ou do duodeno, trauma abdominal grave, doença vascular e pancreatite associada com pré-eclâmpsia.

A. Sinais e sintomas

Em geral, as grávidas com pancreatite apresentam dor epigástrica constante e grave, que muitas vezes se irradia para as costas próximo da localização retroperitoneal do pâncreas. Muitas vezes exacerbada por ingestão de alimento, seu início pode ser gradual ou agudo e é muitas vezes acompanhado por náusea e vômitos. Durante a gestação, as pacientes podem se apresentar primariamente com vômitos com pouca ou nenhuma dor abdominal. Embora o exame físico raramente seja diagnóstico, vários achados importantes podem estar presentes, incluindo uma febre de baixo grau, taquicardia e hipotensão ortostática. O último achado pode estar presente com pancreatite hemorrágica além do sinal de Cullen (equimose periumbilical) e do sinal de Turner (equimose no flanco). Sensibilidade epigástrica e íleo também podem estar presentes.

B. Achados laboratoriais

A base do diagnóstico é a determinação dos níveis de amilase e lipase séricas. Às vezes, a interpretação dos níveis de amilase sérica na gravidez é difícil por causa da elevação fisiológica, de até duas vezes no nível de amilase sérica durante a gravidez. Um exame de laboratório com nível de amilase sérica maior do que duas vezes o limite superior do normal sugere pancreatite. Contudo, um nível elevado de amilase sérica não é específico para pancreatite porque colecistite, obstrução intestinal, trauma hepático, ou úlcera duodenal perfurada podem causar elevações similares no nível de amilase sérica. Estes níveis geralmente retornam ao normal dentro de poucos dias após uma crise de pancreatite aguda não complicada. O nível de lipase sérica é uma enzima específica do pâncreas e a elevação da lipase pode guiar o diagnóstico diferencial para pancreatite. Na pancreatite grave, a hipocalcemia desenvolve-se à medida que o cálcio é composto por ácidos graxos liberados por lipase.

C. Imagem

O exame sonográfico pode demonstrar um pâncreas aumentado com um contorno obtuso, líquido peritoneal ou peripancreático e formação de abscesso ou de pseudocisto. A ultrassonografia permite o diagnóstico de colelitíase, que pode ser etiológica para pancreatite. A mera presença de cálculos biliares, contudo, não demonstra relevância etiológica. O US também é útil para avaliar outras considerações diagnósticas diferenciais.

► Diagnóstico diferencial

Especialmente pertinentes no diagnóstico diferencial de pancreatite na gravidez são hiperêmese gravídica, pré-eclâmpsia, gravidez ectópica rota (muitas vezes com níveis elevados de amilase sérica), úlcera péptica perfurada, obstrução ou isquemia intestinal, colecistite aguda, ruptura de baço, abscesso hepático e abscesso perinéfrico.

► Complicações

Embora todas as complicações usuais de pancreatite possam ocorrer em parturientes, não há predisposição especial para complicações durante a gravidez. As complicações agudas incluem pancreatite hemorrágica com hipotensão e hipocalcemia graves, síndrome do desconforto respiratório agudo, efusões pleurais, ascite pancreática, formação de abscesso e liponecrose.

► Tratamento

O tratamento de pancreatite aguda tem o objetivo de corrigir quaisquer fatores predisponentes subjacentes e de tratar a inflamação pancreática. Na gravidez, a pancreatite aguda é tratada como no estado sem gravidez, exceto que a suplementação nutricional é considerada em um ponto mais precoce do tratamento para proteger o feto, seja alimentação via tubo nasोजejunal de uma fórmula elementar ou nutrição parenteral total. O tratamento é principalmente medicamentoso e de apoio, incluindo repouso intestinal com ou sem sonda nasogástrica, reposição hídrica e eletrolítica intravenosa e analgésicos parenterais. Os antibióticos são reservados para casos com evidência de uma infecção aguda. Em pacientes com pancreatite por cálculo biliar, a consideração é dada para colecistectomia precoce ou CPRE após a inflamação aguda diminuir. Na pancreatite que não é causada por cálculos biliares, a exploração cirúrgica é reservada para pacientes com abscesso pancreático, ruptura de pseudocisto, pancreatite hemorrágica grave, ou pancreatite secundária a uma lesão que tem tratamento cirúrgico. A gravidez não influencia o curso da pancreatite.

► Prognóstico

Taxas de mortalidade materna de até 37% foram relatadas antes de ser incorporado ao tratamento medicamentoso e cirúrgico moderno. Insuficiência respiratória, choque, necessidade de reposição maciça de líquido e hipocalcemia grave são preditivos de gravidade de doença. A série mais recente em uma única instituição reflete uma taxa de mortalidade materna reduzida menor do que 1%; a morte perinatal varia de 3 a 20%, dependendo da gravidade da doença. O trabalho de parto pré-termo parece ocorrer em uma proporção alta de pacientes com pancreatite aguda no final da gestação.

DOENÇA DE ÚLCERA PÉPTICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- As pacientes geralmente apresentam desconforto epigástrico.
- A endoscopia é diagnóstica na doença de úlcera péptica.
- Patogênese.

► Patogênese

A gravidez parece ser um pouco protetora contra o desenvolvimento de úlceras gastrintestinais, visto que a secreção gástrica e a motilidade são reduzidas e que a secreção de muco é aumentada. Quase 90% das mulheres com doença de úlcera péptica conhecida experimentam melhora significativa durante a gravidez, mas mais da metade terá recorrência dos sintomas dentro de três meses após o parto. Assim, a doença de úlcera péptica que ocorre como uma complicação da gravidez ou é diagnosticada durante a gestação é encontrada raramente, embora a incidência exata seja desconhecida. A infecção com *Helicobacter pylori* está associada ao desenvolvimento da doença de úlcera péptica.

► Achados clínicos

Os sinais e os sintomas da doença de úlcera péptica na gravidez podem ser descartados por engano como uma parte normal da gestação. A dispepsia é o principal sintoma de úlceras durante a gestação, embora sintomas de refluxo e náusea também sejam comuns. O desconforto epigástrico que temporariamente não é relacionado às refeições é muitas vezes relatado. A dor abdominal pode sugerir uma úlcera perfurada, especialmente na presença de sinais peritoniais e choque sistêmico. A endoscopia é o método diagnóstico de escolha para essas pacientes se o tratamento clínico empírico não melhorar os sintomas, incluindo modificações no estilo de vida e na dieta, antiácidos, agentes antissecretórios e tratamento para *H pylori* quando positivo.

► Diagnóstico diferencial

A doença do refluxo gastroesofágico e dispepsia funcional ou não ulcerativa são ocorrências comuns na gravidez e podem resultar em sintomas muito similares aos da doença de úlcera péptica. Cólica biliar, pancreatite crônica, síndrome de Mallory-Weiss e síndrome do intestino irritável também devem ser considerados. Atualmente o diagnóstico de hiperêmese gravídica persistente tem sido ligado à infecção por *H pylori*. As mulheres com icterícia, sintomas persistentes de disfagia ou odinofagia, perda de peso, sangramento gastrintestinal oculto, uma história familiar de cânceres gastrintestinais ou anemia inexplicada pós-parto devem ser avaliadas para malignidade. Uma história de cirurgia gástrica prévia deve induzir uma avaliação para complicações cirúrgicas. Perfuração de úlcera deve ser suspeitada no cenário de dor abdominal difusa repentina, grave, seguida por taquicardia e sinais peritoneais.

Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, Grobman WA, O'Halloran P. Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:1075-1081. PMID: 18978108.

Liminita CS, Steidl ET, Rivera-Alsina ME. Acute hyperlipidemic pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;98:e57. PMID: 18359475.

► Complicações

Menos de 100 parturientes com complicações de doença de úlcera péptica, tais como perfuração, sangramento e obstrução, foram relatadas. A maioria dos casos ocorreu no terceiro trimestre de gravidez. A perfuração gástrica durante a gravidez tem uma taxa de mortalidade excessivamente alta, em parte devido à dificuldade em estabelecer o diagnóstico apropriado. Outras causas de sangramento gastrointestinal superior na gravidez são esofagite de refluxo e síndrome de Mallory-Weiss. A intervenção cirúrgica é indicada para úlceras com sangramento significativo. Em pacientes que requerem cirurgia para úlceras pépticas complicadas no final do terceiro trimestre, a cesariana concomitante pode ser indicada para aumentar a exposição cirúrgica do abdome superior e para prevenir morte fetal potencial ou dano por hipotensão e hipoxemia maternas.

► Tratamento

A dispepsia durante a gravidez deve ser tratada primeiro com mudanças na dieta e no estilo de vida, suplementadas com antiácidos ou sucralfato. Quando os sintomas persistirem, podem ser usados antagonistas do receptor de H_2 ou, em casos graves, inibidores da bomba de próton. A administração de terapia com três fármacos para *H pylori* durante a gravidez é controversa; como as complicações da doença de úlcera péptica durante a gravidez são baixas e existem preocupações teóricas de teratogenicidade a partir do tratamento, ele é muitas vezes adiado até depois do parto. O tratamento empírico de *H pylori* sem teste não é recomendado.

Chen YH, Lin HC, Lou HY. Increased risk of low birthweight, infants small for gestational age, and preterm delivery for women with peptic ulcer. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:164.e1-164.e8. PMID: 20113692.

Engemise S, Oshowo A, Kyei-Mensah A. Perforated duodenal ulcer in the puerperium. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:407-410. PMID: 18642012.

Talley N, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324-2337. PMID: 16181387.

OBSTRUÇÃO INTESTINAL AGUDA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- As pacientes geralmente apresentam a tríade clássica de dor abdominal, vômito e constipação.
- O diagnóstico é confirmado com uma série de raios X abdominais.

► Patogênese

A obstrução intestinal é uma complicação da gravidez raramente encontrada que se estima que ocorra em aproximadamente 1 a 3 de cada 10.000 gestações. Contudo, ela é a terceira razão não

obstétrica mais comum para laparotomia durante a gravidez (após apendicite e doença do trato biliar). Ela ocorre mais comumente no terceiro trimestre. As causas mais comuns de obstrução mecânica são aderências (60%) e volvo (25%), seguidos por intussuscepção, hérnia e neoplasia. O volvo é muito mais prevalente durante a gravidez; o risco é maior quando o tamanho uterino muda rapidamente (p.ex., segundo trimestre e imediatamente após o parto).

► Achados clínicos

A mesma tríade clássica de dor abdominal, vômito e constipação é observada nas mulheres grávidas e não grávidas com obstrução intestinal. A dor pode ser difusa, constante ou periódica, ocorrendo a cada 4 a 5 minutos com obstrução do intestino delgado ou a cada 10 a 15 minutos com obstrução do intestino grosso. Os sons intestinais são de pequeno valor para se fazer um diagnóstico precoce de obstrução e a dor à palpação normalmente está ausente com obstrução precoce. O vômito ocorre precocemente com obstrução do intestino delgado. Proteção e dor à descompressão são observadas em associação com estrangulamento ou perfuração. Mais tarde no curso da doença, febre, oligúria e choque ocorrem como manifestações de perda abundante de líquido no intestino, acidose e infecção. Os achados clássicos de isquemia do intestino incluem febre, taquicardia, dor abdominal localizada, leucocitose acentuada e acidose metabólica. Infelizmente, a maioria das anormalidades laboratoriais surge quando a isquemia de intestino já progrediu para necrose intestinal.

O diagnóstico geralmente é confirmado por estudos radiológicos, que devem ser obtidos quando houver suspeita de obstrução intestinal. Uma série abdominal simples (raio X abdominal na vertical e em supino) não dá o diagnóstico em até 50% dos casos iniciais, mas raios X em série geralmente revelam mudanças progressivas que confirmam o diagnóstico. Deve-se suspeitar de volvo quando uma alça única, muito dilatada é vista. Um volvo ocorre primariamente no ceco, mas também pode ser visto no colo sigmoide. Ocasionalmente, imagem radiológica mais extensa é indicada, dado o alto risco de morte fetal com o tratamento retardado.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de hiperêmese gravídica no segundo e terceiro trimestres deve ser visto com cuidado e feito apenas após as causas gastrointestinais dos sintomas, incluindo pancreatite, serem excluídas. Isquemia mesentérica, íleo adinâmico do colo e pseudo-obstrução colônica aguda (síndrome de Ogilvie) estão incluídos no diagnóstico diferencial, mas raramente são vistos durante a gravidez.

► Prognóstico

A obstrução intestinal na gravidez está associada com uma taxa de mortalidade materna de 6%, muitas vezes secundária à infecção e o choque irreversível. O diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais para um melhor resultado. A mortalidade perinatal é de aproximadamente 20% e em geral resulta de hipotensão materna e hipoxia fetal e acidose resultantes.

► Tratamento

O manejo da obstrução intestinal na gravidez essencialmente não é diferente do tratamento de pacientes não grávidas. As bases da terapia são descompressão intestinal, hidratação intravenosa, correção de desequilíbrios eletrolíticos e cirurgia oportuna quando indicada. A condição da paciente deve ser rapidamente estabilizada. A quantidade de perda de líquido muitas vezes é subestimada e pode ser de 1 a 6 L no momento em que a obstrução é identificada em um escanograma. A hidratação agressiva é necessária para sustentar a mãe e o feto. Uma sonda nasogástrica deve ser colocada. A colonoscopia tem sido usada com sucesso na redução de volvo prevenindo a laparotomia. A síndrome de Ogilvie pode ser tratada com repouso intestinal, re-hidratação e um tubo retal para desobstrução do intestino grosso. A cirurgia é obrigatória se houver suspeita de perfuração ou de intestino gangrenoso ou quando os sintomas da paciente não se resolverem com manejo clínico. Uma incisão vertical na linha média sobre o abdome fornece a melhor exposição cirúrgica e pode ser estendida conforme necessário. Os princípios cirúrgicos para manejo intraoperatório aplicam-se similarmente às pacientes grávidas e não grávidas. A cesariana é realizada primeiro se o útero grande impede exposição adequada do intestino em gestações a termo ou se é obstetricamente indicada. Todo o intestino deve ser examinado com cuidado porque pode haver mais de uma área de obstrução ou viabilidade intestinal limitada.

Dietrich CS 3rd, Hill CC, Hueman M. Surgical diseases presenting in pregnancy. *Surg Clin North Am* 2008;88:403-419. PMID: 18381120.

Parangi S, Levine D, Henry A, Isakovich N, Pories S. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg* 2007;193:223-232. PMID: 17236852.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

(Ver Capítulo 29, Distúrbios gastrintestinais na gravidez, para mais detalhes.)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A doença de Crohn é uma subcategoria, caracterizada por início insidioso; episódios de febre de grau baixo, diarreia e dor no quadrante inferior direito; e doença perianal com formação de abscesso e fístulas. Evidência radiográfica de ulceração, estruturação, ou fístulas do intestino delgado ou do colo. Pode envolver qualquer segmento do trato gastrintestinal desde a boca até o ânus.
- A colite ulcerativa é a outra subcategoria de doença inflamatória do intestino, que se manifesta com diarreia sangüinolenta, cólicas abdominais inferiores, urgência fecal, anemia e albumina sérica baixa. Ela é diagnosticada com sigmoidoscopia e envolve apenas o colo.

► Achados clínicos

A doença inflamatória intestinal (DII) (doença de Crohn e colite ulcerativa) muitas vezes afeta as mulheres na idade fértil; contudo, a apresentação inicial de DII durante a gravidez é rara. DII apresenta-se com dor abdominal tipo espasmos e diarreia com coloração de sangue ou muco. Mais raramente a paciente tem perda de peso e febre.

► Diagnóstico diferencial

Como alguns sintomas iniciais de DII são encontrados em gestações normais, o diagnóstico pode ser retardado, levando a desfechos maus. A avaliação inicial deve começar com ultrassonografia, que também pode avaliar a vesícula biliar, o pâncreas e os anexos. Espessamento da parede intestinal ou formações de abscessos podem ser vistos. O padrão-ouro para o diagnóstico é a endoscopia com biópsia, que pode ser seguramente realizada durante a gravidez.

► Tratamento

O manejo inicial inclui modificações dietéticas ou agentes de volume. Outras medicações que têm sido utilizadas com segurança na gravidez são sulfassalazina, prednisona e ocasionalmente antibióticos. As pacientes que recebem sulfassalazina devem receber suplementação de folato porque a sulfassalazina inibe sua absorção. As pacientes que tomam corticosteroides devem receber dose de estresse de esteroides durante o parto ou na cirurgia. Dados de segurança do uso de imunossupressores como a ciclosporina e o antifator de necrose tumoral α na gravidez são limitados, mas esses agentes têm sido utilizados para crises persistentes. A cirurgia durante a gravidez é indicada para obstrução intestinal, megacolo, perfuração, hemorragia, formação de abscesso e fracasso no manejo clínico. A via de parto deve ser baseada nas indicações obstétricas, exceto para pacientes que possuam doença perianal ativa; aquelas com bolsa ileal e anastomose podem considerar a cesariana para prevenir lesão no esfíncter anal.

► Prognóstico

O impacto da DII nos resultados de gravidez é controverso, embora em geral os resultados maternos e fetais sejam melhorados se a DII estiver em remissão antes da concepção. A crise pós-parto é mais comum na doença de Crohn do que na colite ulcerativa.

Ilnyckyj A. Surgical treatment of inflammatory bowel diseases and pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:819-834. PMID: 17889810.

Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, et al. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: In-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1203-1209. PMID: 18422816.

HEMORROIDAS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ As pacientes com hemorroidas geralmente apresentam queixas de sangramento indolor, prolapso, dor, prurido e/ou sujeira fecal.
- ▶ As hemorroidas são visíveis no exame físico ou na anoscópia.

▶ Patogênese

A gravidez é a causa mais comum de hemorroidas sintomáticas. Cerca de 9 a 35% das mulheres grávidas e no pós-parto sofrem de hemorroidas. Incidências mais altas de constipação, volume sanguíneo aumentado e congestão venosa secundária ao aumento do útero contribuem para a formação de hemorroida.

▶ Achados clínicos

As pacientes com hemorroidas geralmente apresentam queixas de sangramento indolor, prolapso, dor, prurido e/ou sujeira fecal. No exame físico, as hemorroidas são visualizadas como uma protrusão dentro ou fora do canal anal. As hemorroidas internas podem precisar de anoscópia para visualização.

▶ Tratamento

A abordagem de tratamento atual para a doença de hemorroidas é conservadora, com preferência para o tratamento ambulatorial simples, particularmente durante a gravidez e o puerpério. O tratamento clínico com mudanças na dieta, eliminação de esforço excessivo, suplementação de fibras, laxantes e analgésicos hemorroidários muitas vezes é o único requisito para hemorroidas não trombosadas. Muitas vezes seis semanas ou mais são necessárias para perceber melhora. Se os tratamentos conservadores falharem, ligadura elástica, coagulação infravermelha ou escleroterapia parecem ser seguras durante a gravidez. A hemorroidectomia é o melhor meio de terapia definitiva para doença hemorroidária, mas raramente é necessária durante a gravidez. Ela deve ser considerada após o parto se a paciente continuar não respondendo às medidas conservadoras, se as hemorroidas sofrerem prolapso grave e precisarem de redução manual, ou se houver patologia associada como ulceração, sangramento grave, fissura ou fistula. Trombose ou coágulos na veia levam a sintomas graves. Se as hemorroidas externas trombosadas permanecerem sensíveis e persistirem apesar do tratamento conservador, a excisão cirúrgica sob anestesia local é preferida sobre a extração do coágulo, visto que isso resulta em uma taxa alta de recorrência de coágulo.

Longo SA, Moore RC, Canzonieri BJ, Robichaux A. Gastrointestinal conditions during pregnancy. *Clin Colon Rectal Surg* 2010;23:80-89. PMID: 21629625.

RUPTURA ESPLÊNICA E HEPÁTICA ESPONTÂNEA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ As pacientes com ruptura esplênica ou hepática espontânea apresentam geralmente dor abdominal grave e início rápido de choque.

▶ Patogênese

Hemorragia intra-abdominal durante a gravidez possui diversas causas, incluindo trauma, doença esplênica preexistente e pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Muitas vezes, a causa exata não pode ser determinada no período pré-operatório. A ruptura hepática espontânea pode estar associada com pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia. (Ver o Capítulo 26, Hipertensão na gravidez, para mais detalhes sobre pré-eclâmpsia e eclâmpsia.)

▶ Achados clínicos

Ruptura hepática ou esplênica espontânea é em geral manifestada por dor abdominal grave e choque, com trombocitopenia e baixos níveis de fibrinogênio.

▶ Tratamento

A laparotomia exploradora em conjunto com transfusão agressiva de produtos do sangue incluindo concentrado de hemácias, plasma fresco congelado e plaquetas deve ser realizada imediatamente, visto que isso tem sido associada com taxas de sobrevivência mais altas.

O sangramento de um baço lacerado ou rompido não cessa espontaneamente e requer atendimento cirúrgico imediato. A evidência de um hemoperitônio nos estudos de imagem ou uma lavagem peritoneal hemorrágica junto com um nível decrescente de hematócrito e dor abdominal estabelecem a presença de um hemoperitônio.

ANEURISMA DE ARTÉRIA ESPLÊNICA ROMPIDO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ As mulheres com aneurisma de artéria esplênica rompido apresentam normalmente dor epigástrica, no quadrante superior esquerdo ou no ombro esquerdo.
- ▶ O diagnóstico é geralmente confirmado por radiografia abdominal ou por ultrassonografia.

▶ Patogênese

Dados de autópsia sugerem que o aneurisma da artéria esplênica ocorre em 0,1% dos adultos e parece ser mais comum em

mulheres. Estima-se que 6 a 10% das lesões se rompam, com hipertensão portal e gravidez sendo os fatores de risco principais. Vinte e cinco a 40% das rupturas ocorrem durante a gestação, especialmente no último trimestre, e são a principal causa de hemorragia intraperitoneal. As mulheres grávidas que desenvolvem aneurisma de artéria esplênica rompido possuem uma taxa de mortalidade de 75%, com uma taxa de mortalidade fetal ainda mais alta, de até 95%. Imagina-se que muitas pacientes com essa condição tenham tido descolamento da placenta ou ruptura uterina.

► Achados clínicos

Antes da ruptura, os sintomas podem ser completamente ausentes ou vagos. O sintoma mais comum é dor epigástrica vaga, no quadrante superior esquerdo ou no ombro esquerdo. Em aproximadamente 25% das pacientes observa-se uma ruptura de estágio 2, com uma hemorragia primária menor dentro do saco menor, que pode permitir tamponamento temporário do sangramento até a ruptura completa ocorrer na cavidade peritoneal, causando choque hemorrágico. Um ruído pode ser audível. Um achado altamente diagnóstico no raio X simples do abdome é demonstração no quadrante superior esquerdo de uma calcificação oval com uma área lucente central. Em situações clínicas estáveis, a angiografia pode fornecer confirmação positiva e é o padrão-ouro para diagnóstico. Na gravidez, contudo, a ultrassonografia e os estudos com Doppler de onda pulsada são preferidos a fim de minimizar a exposição fetal à radioterapia.

► Tratamento

Um aneurisma de artéria esplênica em uma mulher em idade fértil deve ser tratado de maneira oportuna, mesmo durante a gravidez, devido ao risco aumentado de ruptura e mortalidade associada. A taxa de mortalidade cirúrgica eletiva varia entre 0,5 e 1,3%.

He MX, Zheng JM, Zhang S, et al. Rupture of splenic artery aneurysm in pregnancy: A review of the literature and report of two cases. *Am J Forensic Med Pathol* 2010;31:92-94. PMID: 20032776.

Parangi S, Levine D, Henry A, Isakovich N, Pories S. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg* 2007;193:223-232. PMID: 17236852.

DOENÇAS E DISTÚRBIOS PÉLVICOS

MASSAS OVARIANAS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A maioria das massas ovarianas durante a gravidez se apresenta como um achado incidental na ultrassonografia obstétrica de rotina para avaliar o feto.
- Algumas mulheres podem experimentar dor pélvica ou desconforto devido à massa.

► Patogênese

O achado incidental de uma massa anexial na gravidez tem se tornado mais comum com o uso rotineiro da ultrassonografia. Até 4% das gestantes são diagnosticadas com uma massa anexial. A maioria das massas é funcional ou cistos de corpo lúteo e se resolvem espontaneamente em torno de 16 semanas de gestação. Mais de 90% das massas não complexas, unilaterais, com menos de 5 cm de diâmetro que são observadas no primeiro trimestre são funcionais e se resolvem espontaneamente. As pacientes que realizaram reprodução assistida apresentam um subgrupo especial, visto que seus ovários muitas vezes possuem cistos ovarianos no primeiro trimestre devido à hiperestimulação ovariana. Neoplasias ovarianas patológicas tendem a não se resolver e os mais comuns durante a gravidez são teratoma cístico benigno, cistoadenoma seroso ou mucinoso e corpo lúteo cístico. Das massas anexiais que persistem, 1 a 10% serão malignas.

► Achados clínicos

Muitas massas anexiais descobertas durante a gravidez são encontradas como achados incidentais no momento da ultrassonografia realizada para avaliação do feto. Assim, muitas mulheres são assintomáticas para a massa ovariana. Contudo, algumas mulheres podem ter dor pélvica ou desconforto relacionado à massa.

► Diagnóstico diferencial

As massas ovarianas devem ser diferenciadas das lesões do colo, das leiomiomas pedunculados, dos rins pélvicos e das anomalias congênitas do útero. Se a ultrassonografia não puder distinguir entre leiomioma e neoplasia ovariana, a RM pode melhorar a precisão diagnóstica.

► Tratamento

As três razões principais para aconselhar cirurgia para uma massa anexial na gravidez são os riscos de ruptura, torção e malignidade. A determinação do risco real de ruptura ou torção de uma massa anexial de aparência benigna na gravidez permanece um aspecto incerto. Estima-se que apenas aproximadamente 2% dessas massas se rompam durante a gestação e a incidência de torção em série recentemente publicada varia de 0 a 15%. O desafio para o médico é comparar para cada paciente individual esses riscos e os riscos de cirurgia abdominal durante a gravidez, incluindo abortamento, ruptura das membranas e trabalho de parto pré-termo. Se as massas anexiais diagnosticadas no primeiro trimestre necessitarem de cirurgia na gravidez, em geral é aconselhável realizar a operação via laparotomia ou laparoscopia no segundo trimestre a menos que sinais ou sintomas sugestivos de torção ou malignidade altamente agressiva indiquem a necessidade de intervenção mais imediata. De forma semelhante, massas ovarianas assintomáticas que são inicialmente observadas no terceiro trimestre de gravidez podem ser acompanhadas até o momento do parto ou pós-parto porque o tamanho do útero pode apresentar problemas de acesso e porque o trabalho de parto pré-termo pode ser inadvertidamente induzido.

O risco de malignidade pode ser em grande parte mensurado pelas características ultrassonográficas da massa. A ultrassonografia normalmente facilita o delineamento do tamanho e da morfologia das massas anexiais. Se a massa for unilateral, móvel e cística, há menos probabilidade de elementos anaplásicos, e a operação pode ser adiada.

Qualquer lesão anexial que está presente após 14 semanas de gestação, está aumentando de tamanho nas avaliações ultrassonográficas em série, contém componentes sólidos e complexos ou papilas internas, é fixa, circundada por ascite abdominal, ou é sintomática, indica exploração cirúrgica e diagnóstico patológico.

Marret H, Lhomme C, Lecuru F, et al. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:18-21. PMID: 20042265.

Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JE, Weitzen S, Manuel MD, Gordinier ME. Adnexal masses in pregnancy: Surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 2005;105:1098-1103. PMID: 15863550.

Schwartz N, Timor-Tritsch IE, Wang E. Adnexal masses in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:570-585. PMID: 20393410.

Yen CF, Lin SL, Murk W, et al. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. *Fertil Steril* 2009;91:1895-1902. PMID: 18359024.

TORÇÃO DOS ANEXOS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A torção anexial pode ser suspeitada na mulher com uma massa anexial que tem início súbito de dor pélvica, geralmente de natureza grave.
- ▶ A ultrassonografia é útil para confirmar a presença de uma massa anexial.
- ▶ Laparoscopia ou laparotomia é diagnóstica para confirmar a presença de torção.

▶ Patogênese

A torção dos anexos pode envolver os ovários, as tubas uterinas e estruturas auxiliares, separadamente ou juntas. O momento de ocorrência mais comum de torção anexial é entre seis e 14 semanas e no puerpério imediato. Embora a torção de anexos normais tenha sido descrita, ela é comumente associada a uma neoplasia cística.

▶ Achados clínicos

Os sintomas incluem dor e sensibilidade abdominais que geralmente são de início repentino e resultam da oclusão do suprimento vascular para o órgão torcido. Pode ocorrer choque e peritonite. A ultrassonografia muitas vezes demonstra uma massa anexial e fluxo sanguíneo alterado nos estudos de Doppler. O diagnóstico de torção é feito basicamente na cirurgia.

▶ Tratamento

A operação imediata é necessária para prevenir necrose de tecido, trabalho de parto pré-termo e potencial morte perinatal. A laparoscopia parece ser tão segura quanto a laparotomia para a mãe e para o feto. O ovário direito é envolvido com mais frequência do que o ovário esquerdo. Teratomas e cistoadenomas císticos benignos são os achados histológicos mais comuns nos ovários que tenham sofrido torção. O pensamento tradicional tem sido de que os cistos ovarianos que sofreram torção não devem ser destorcidos antes da clampagem do pedículo por causa da preocupação de potenciais complicações tromboembólicas fatais. Contudo, séries recentes em pacientes grávidas e não grávidas demonstram que os anexos que sofreram torção podem ser destorcidos com segurança, seguido pela remoção apropriada da massa (p.ex., cistectomia). Ooforopexia pode ser realizada para prevenir futura recidiva da torção. Esses anexos são capazes de se recuperar e de se tornarem funcionais. Salpingo-ooforectomia pode ser reservada para o tratamento de sangramento ativo ou de neoplasias suspeitas. Se a cistectomia incluir corpo lúteo antes de 12 semanas de gestação, a suplementação de progesterona deve ser iniciada.

CARCINOMA DO OVÁRIO

(Ver também o Capítulo 50, Distúrbios pré-malignos e malignos dos ovários e oviductos.)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Os sintomas de câncer ovariano são muitas vezes vagos e imitam alguns dos sintomas comuns associados à gravidez.
- ▶ Determinados achados na ultrassonografia, embora não diagnósticos de malignidade, podem ser sugestivos de malignidade.
- ▶ O diagnóstico é confirmado no exame patológico do tecido cirurgicamente excisado.

▶ Patogênese

O carcinoma de ovário ocorre em menos de 0,1% de todas as gestações e tem sido encontrado em todos os trimestres. Entre um e 10% de todos os tumores ovarianos que complicam a gravidez são malignos. Consistentes com a idade jovem da população grávida, muitas neoplasias malignas são tumores de células germinativas (disgerminoma, tumor do seio endodérmico, teratoma maligno, carcinoma embrionário e coriocarcinoma) e tumores de potencial maligno baixo, mas ocorrem cistoadenocarcinomas. A maioria das malignidades ovarianas diagnosticadas na gravidez é doença de estágio inicial.

▶ Achados clínicos

Os sintomas de câncer ovariano são muitas vezes vagos e incluem inchaço, circunferência abdominal aumentada e frequência

urinária, achados que são comuns durante a gravidez. Muitos casos de câncer ovariano diagnosticados durante a gravidez são encontrados quando uma massa anexial é vista durante a ultrassonografia de rotina para avaliar o feto. Achados de ultrassonografia sugestivos de malignidade ovariana são uma massa com um componente sólido ou septações espessas, evidência de fluxo dentro do componente sólido no Doppler colorido e a presença de outras massas na pelve, sugestivas de nódulos aumentados.

► Tratamento

Tumores ovarianos sólidos e complexos com componentes sólidos significativos descobertos durante a gravidez geralmente devem ser tratados cirurgicamente por causa da incidência baixa, porém significativa de câncer (1 a 10%). O tratamento de câncer ovariano gestacional segue os mesmos princípios que os da paciente não grávida. Se a massa anexial é complexa, a laparoscopia pode ser considerada se for possível a remoção intacta em uma bolsa endoscópica. Se uma abordagem aberta é realizada, a incisão precisa ser de tamanho suficiente não apenas para remover o tumor intacto, mas também para explorar adequadamente o abdome e reduzir a manipulação uterina até o curso cirúrgico definitivo do manejo ser determinado. Na entrada abdominal, lavagens peritoneais devem ser obtidas e o ovário contralateral deve ser examinado. Se tiver aparência anormal, deve-se realizar biópsia; caso contrário, a biópsia de rotina é desnecessária. Tecido adequado deve ser obtido para diagnóstico histológico no exame de congelação. Se o tumor for benigno, o tecido ovariano residual deve ser conservado se possível.

Se maligno, o estadiamento é realizado. A cirurgia conservadora é apropriada para um tumor encapsulado se não houver evidência de envolvimento uterino ou ovariano contralateral. Em estágios mais avançados, a extensão da cirurgia, incluindo redução de volume do tumor, dependerá da idade gestacional e dos desejos da paciente quanto à gravidez. O término precoce da gravidez não melhora o resultado de câncer ovariano. Em alguns casos, citorredução cirúrgica ideal do tumor para menos de 1 cm de doença residual pode ser realizada com o útero e a gravidez deixada *in situ*. A quimioterapia neoadjuvante pode oferecer um tratamento provisório para pacientes selecionadas diagnosticadas na metade da gestação para permitir a maturidade fetal antes da citorredução cirúrgica extensa. Marcadores tumorais elevados, tais como α -fetoproteína, lactato desidrogenase, β -gonadotrofina coriônica humana e antígeno-125 do câncer, durante o exame pré-operatório de uma massa anexial, devem ser interpretados com cuidado porque a própria gravidez pode causar um aumento nesses valores.

LEIOMIOMAS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- O diagnóstico de leiomiomas na gravidez é feito com base na ultrassonografia.

► Achados clínicos

Os leiomiomas uterinos são encontrados em 0,1 a 3,9% das gestações. Muitas mulheres com miomas durante a gravidez são assintomáticas. Um leiomioma degenerado ou uma torção em andamento é caracterizado por dor abdominal aguda com sensibilidade pontual sobre o local do leiomioma. A ultrassonografia é de grande valor para documentar a localização, o tamanho e a consistência de leiomiomas em um útero grávido. As mudanças císticas nos leiomiomas são muitas vezes visualizadas quando sinais clínicos de degeneração estão presentes.

► Complicações

Um grande estudo de coorte de resultados obstétricos de mulheres diagnosticadas na ultrassonografia com leiomiomas uterinos na gravidez encontrou um risco aumentado de cesariana (principalmente antes do início do trabalho de parto), apresentação de nádegas, má posição, parto pré-termo, placenta prévia e hemorragia pós-parto grave. Os leiomiomas uterinos podem complicar mais a gravidez por degeneração ou torção, ou causando obstrução mecânica do trabalho de parto.

► Tratamento

O tratamento conservador com analgesia, tranquilização e terapia de apoio quase sempre é adequado. Ocasionalmente, a cirurgia durante a gravidez é indicada para torção de um leiomioma pedunculado, isolado. Com exceção de um leiomioma pedunculado em um pedículo estreito, a miomectomia não deve ser realizada durante a gravidez por causa do risco de hemorragia incontrolável.

Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006;107:376-382. PMID: 16449127.

Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, et al. Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2007;109:410-414. PMID: 17267843.

CÂNCER NA GRAVIDEZ

A incidência de câncer na gravidez é de aproximadamente uma em 1.000. As malignidades mais comuns diagnosticadas durante a gravidez são câncer cervical (26%; ver também Capítulo 48, Distúrbios pré-malignos e malignos da cérvix uterina), câncer de mama (26%), leucemias (15%), linfomas (10%; ver também Capítulo 34, Distúrbios hematológicos na gravidez) e melanomas malignos (8%). Uma vez que o câncer é diagnosticado durante a gravidez, uma equipe multidisciplinar de especialistas em medicina materno-fetal, oncologistas, cirurgiões e radiologistas podem ajudar a paciente a tomar decisões difíceis quanto ao momento certo do tratamento e à gravidez continuada.

CÂNCER CERVICAL

(Ver também Capítulo 48, Distúrbios pré-malignos e malignos da cérvix uterina.)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ O diagnóstico de câncer cervical durante a gravidez é geralmente feito com base na biópsia cervical após esfregaço de Papanicolaou anormal ou detecção de massa cervical.
- ▶ A gravidez não deve limitar a avaliação de citologia cervical anormal ou avaliação de uma massa cervical.

▶ Patogênese

O câncer cervical invasivo complica aproximadamente 0,05% das gestações. O diagnóstico durante a gravidez ocorre com mais frequência em áreas nas quais o exame citológico pré-natal de rotina é feito. Citologia cervical significativamente anormal na gravidez indica avaliação colposcópica.

▶ Achados clínicos

Como ocorre nas pacientes não grávidas, o câncer cervical na gravidez apresenta-se primariamente com sangramento, mas o diagnóstico é frequentemente perdido porque o sangramento é considerado como relacionado à gravidez e não devido ao câncer. A possibilidade de câncer deve ser mantida em mente e, se uma lesão ou massa cervical for vista durante o cuidado pré-natal, deve-se fazer biópsia.

▶ Tratamento

O diagnóstico e o tratamento do câncer cervical invasivo durante a gravidez apresentam muitos desafios para a paciente e para o médico. O tratamento é determinado pelo estágio do câncer, pela idade gestacional e pelos desejos da paciente quanto à gravidez. A gravidez parece não afetar o prognóstico para mulheres com câncer cervical e o feto não é afetado pela doença materna, mas pode sofrer morbidade por seu tratamento (p.ex., parto pré-termo).

Se a gravidez é inicial e a doença for de estágio I-IIA, histerectomia radical e linfadenectomia terapêutica podem ser realizadas com o feto mantido *in situ*, a menos que a paciente esteja relutante em interromper a gravidez. As mulheres em uma idade gestacional mais próxima da viabilidade fetal ou que rejeitam a interrupção da gravidez podem decidir continuar a gestação após discussão cuidadosa quanto aos riscos maternos. O parto em pacientes com displasia cervical e carcinoma *in situ* pode ser via vaginal. As pacientes com câncer cervical invasivo devem realizar cesariana para evitar potencial hemorragia cervical e disseminação de células tumorais durante o parto vaginal. Uma cesariana com histerectomia radical e linfadenectomia terapêutica é o procedimento de escolha para pacientes com doença de

estágio IA2-IIA2 uma vez que a maturidade fetal é estabelecida. Como na paciente não grávida, a radioterapia com quimioterapia simultânea é utilizada para o tratamento de doença mais avançada. No primeiro trimestre, a irradiação pode ser realizada com a expectativa de aborto espontâneo. No segundo trimestre, a interrupção da gravidez por histerotomia antes da radioterapia deve ser considerada, embora alguns especialistas defendam prosseguir com radioterapia imediata, novamente esperando evacuação espontânea do útero. Em casos selecionados com doença avançada localmente na qual a paciente rejeita o término da gravidez, deve-se considerar a quimioterapia neoadjuvante em um esforço de prevenir a progressão da doença durante o tempo necessário para atingir a maturidade fetal. O parto deve ser por cesariana. Uma linfadenectomia pode ser realizada ao mesmo tempo. Após o parto a paciente deve receber quimiorradioterapia seguindo as diretrizes estabelecidas para a paciente não grávida.

CÂNCER DE MAMA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ As mulheres com câncer de mama durante a gravidez geralmente apresentam uma massa ou espessamento na mama.
- ▶ O diagnóstico é confirmado com biópsia.
- ▶ A gravidez não deve limitar uma avaliação completa de uma massa na mama.

O câncer de mama é o câncer mais comum diagnosticado em mulheres nos Estados Unidos. Um de cada cinco casos ocorre nas mulheres com menos de 45 anos de idade e 2 a 5% das mulheres com câncer de mama estão grávidas quando o diagnóstico é realizado. Nos Estados Unidos, a incidência de câncer de mama na gravidez é de três por 10.000 nascidos vivos. Por essa razão, o exame cuidadoso da mama deve ser realizado durante o cuidado pré-natal e pós-natal e uma história familiar deve ser obtida.

▶ Achados clínicos

Mudanças na mama relacionadas à gravidez e à lactação aumentam a frequência e a variação dos problemas de mama e tornam mais difícil o diagnóstico do câncer de mama. Uma massa indolor é a apresentação mais comum do câncer de mama gestacional. Secreção sanguinolenta do mamilo pode ser um sintoma presente e requer exame. Qualquer massa encontrada pela paciente ou pelo obstetra deve ser completamente avaliada com rapidez.

▶ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial é amplo e inclui adenoma de lactação, galactocele, cisto lácteo, fibroadenoma, abscesso e câncer.

► Complicações

O manejo da gestante com carcinoma de mama é difícil porque requer consideração cuidadosa da mãe e do feto. A abordagem geral para tratamento do câncer de mama na gravidez deve ser similar a das pacientes não grávidas e não deve ser retardada por causa da gravidez.

► Tratamento

O manejo inicial da paciente grávida com uma massa mamária não difere muito do tratamento das mulheres não grávidas. Quando uma lesão localizada está presente, a ultrassonografia mamária é a primeira modalidade de imagem preferida durante a gravidez. Ela é segura e útil para distinguir entre massas císticas e sólidas. Embora a sensibilidade da mamografia seja diminuída pelas mudanças mamárias na gravidez, o estudo ainda pode ser útil para pacientes selecionadas com exames de ultrassonografia inconclusivos. Com mamografia de dose baixa e proteção apropriada, a exposição fetal à radioterapia é mínima. Todavia, geralmente recomenda-se que o procedimento seja evitado durante o primeiro trimestre. A RM da mama intensificada por gadolínio é uma técnica de imagem que pode ser indicada em pacientes selecionadas, embora haja uma escassez de dados sobre aspectos de RM de câncer de mama associado à gravidez. As lesões císticas devem ser aspiradas e o líquido, se sanguinolento, deve ser examinado citologicamente. As células malignas raramente são encontradas em líquido não sanguinolento. Aspiração com agulha fina, biópsia com agulha grossa ou biópsia por incisão podem ser utilizadas em alguns casos, mas a biópsia excisional cirúrgica pode ser mais apropriada para lesões clinicamente suspeitas ou citologicamente duvidosa. A vascularidade aumentada das mamas está associada com uma taxa mais alta de sangramento e a mama lactante é propensa a complicações infecciosas, mas nem a gravidez nem a lactação parecem interferir na biópsia excisional em um cenário ambulatorial.

O câncer de mama é classificado de acordo com o sistema de estadiamento tumor-nódulo-metástase (TNM). Se uma gestante possui nódulos clinicamente positivos ou sintomas suspeitos, deve realizar estadiamento radiográfico dos pulmões, do fígado e dos ossos; as mulheres assintomáticas com câncer de mama de estágio inicial com nódulos clinicamente negativos não precisam. Isso pode ser feito com radiografias simples com proteção abdominal, ultrassonografia abdominal, RM e cintilografias ósseas com radionuclídeo, que são consideradas seguras na gravidez.

O término da gravidez não mostrou melhorar as taxas de sobrevivência. A mastectomia radical modificada é o manejo local preferido de pacientes grávidas com câncer de mama, com o objetivo de evitar a necessidade de radioterapia adjuvante. A mastectomia radical é bem tolerada durante a gravidez. A cirurgia de conservação da mama, que deve ser combinada com radioterapia adjuvante, é limitada principalmente às pacientes que estão no final do segundo e no terceiro trimestres, para as quais a cirurgia é realizada durante a gravidez e o tratamento de radioterapia é adiado para depois do parto. Para uma paciente que deseja cirurgia de conservação da mama fora do terceiro

trimestre, uma discussão detalhada é imperativa. Para o manejo de linfonodos, a dissecação axilar tem sido o tratamento de escolha tradicional. A biópsia do linfonodo sentinela pode ser seguramente realizada durante a gravidez usando coloide, mas os dados de resultados são limitados.

A quimioterapia adjuvante é muitas vezes recomendada para as mulheres na pré-menopausa com câncer de mama. A recomendação de quimioterapia para uma mulher grávida com câncer de mama é uma decisão complexa, mas as indicações para quimioterapia adjuvante para câncer de mama gestacional são geralmente as mesmas que para a paciente não grávida. A quimioterapia durante o primeiro trimestre é contraindicada, visto que está associada a abortamento e a malformações importantes. Os agentes quimioterápicos utilizados no câncer de mama gestacional são geralmente os mesmos utilizados nas pacientes não grávidas; ciclofosfamida, doxorrubicina e fluorouracil têm sido dados com sucesso durante o segundo e o terceiro trimestres, sem aumento mensurável nas malformações congênitas, mas com uma incidência aumentada de prematuridade e restrição de crescimento intrauterino. A quimioterapia neoadjuvante pode ser uma opção de tratamento em pacientes selecionadas com câncer de mama gestacional localmente avançado ou metastático. A quimioterapia deve ser suspensa após 35 semanas para diminuir o risco de neutropenia neonatal. O uso de radioterapia e terapia endócrina deve ser evitado durante a gravidez. A amamentação deve ser evitada durante a quimioterapia, terapia hormonal ou radioterapia. Não há contraindicação para amamentar após a conclusão do tratamento para câncer de mama.

Os resultados do tratamento são praticamente os mesmos estágio por estágio, como são nas pacientes não grávidas, mas os cânceres de mama associados à gravidez tendem a ser mais avançados no diagnóstico (tumor de tamanho grande, linfonodos envolvidos com mais frequência), resultando em mau prognóstico global para esse grupo de pacientes como um todo. O atraso no diagnóstico é culpado pela doença mais avançada no diagnóstico.

► Prognóstico

As gestações subsequentes não precisam ser necessariamente desencorajadas após um período adequado de recuperação e observação, visto que a gravidez subsequente não aumenta o risco de recorrência ou de morte por câncer de mama. Para mulheres que são portadoras de mutação de antígenos de câncer de mama (BRCA)-1 ou BRCA-2, não há evidência de que a gravidez diminua seu risco de câncer de mama. Com relação aos resultados fetais, parece haver um aumento no parto pré-termo entre mulheres que recebem quimioterapia durante a gravidez. Não existem casos relatados de doença metastática para o feto.

Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010;46:3158-3168. PMID: 20932740.

Azim HA Jr, Pavidis N, Peccatori F. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev* 2010;36:110-121.

Loibl S, Von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy: International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006;106:237-246. PMID: 16342247.

Pereg D, Koren G, Lischner M. Cancer in pregnancy: Gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008;34:302-312. PMID: 18291591.

O'Mears AT, Cress R, Xing G, et al. Malignant melanoma in pregnancy: A population-based evaluation. *Cancer* 2005;103:1217-1226. PMID:15712209.

LINFOMAS E LEUCEMIAS

(Ver também o Capítulo 34, Distúrbios hematológicos na gravidez.)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Muitas mulheres diagnosticadas com linfoma de Hodgkin durante a gravidez apresentam linfadenopatia indolor.
- ▶ A biópsia é necessária para fazer um diagnóstico de linfoma de Hodgkin.
- ▶ As pacientes com leucemia podem experimentar sintomas relacionados à pancitopenia.
- ▶ A leucemia pode ser suspeitada com base nos blastos circulantes no esfregaço de sangue periférico.
- ▶ O diagnóstico de leucemia é feito com base na biópsia da medula óssea.

Achados clínicos

A incidência de linfoma de Hodgkin na gravidez é estimada como uma em 1.000 até uma em 6.000 gestações, com linfomas de não Hodgkin sendo significativamente menos frequentes.

A apresentação típica é adenopatia indolor, e biópsia adequada é essencial para o diagnóstico. O linfoma de Hodgkin é curável mesmo em estágios avançados e o prognóstico e a distribuição do estágio na gravidez são comparáveis aos da paciente não grávida.

A incidência de leucemia na gravidez é estimada em uma em 100.000. As leucemias agudas são mais frequentes. O diagnóstico é feito por meio de exame de amostras de medula óssea, que pode ser realizado com segurança durante a gravidez. A leucemia aguda coloca as pacientes grávidas em um risco muito alto de sangramento e complicações por infecção.

Tratamento

Cerca de 70% das pacientes apresentam-se com doença em estágio inicial e podem ser tratadas com quimioterapia de agente único ou, em casos selecionados, radioterapia supradiafragmática modificada.

As pacientes no início da gravidez que se apresentam com doença infradiafragmática extensa, para a qual a radioterapia seria um componente significativo da terapia de cura, devem considerar o término da gravidez por causa dos riscos teratogênicos significativos associados. Esquemas de quimioterapia-padrão parecem moderadamente seguros de utilizar no segundo e no terceiro trimestres.

O tratamento de leucemia aguda deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico para uma tentativa de cura. Dependendo da idade gestacional, o tratamento durante a gravidez tem muitos desafios para a paciente, sua família e os médicos. A leucemia mieloide crônica pode ser tratada com interferon durante toda a gravidez. Existem raros relatos de metástases de linfoma e de leucemia para o feto.

MELANOMA MALIGNO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ As pacientes com melanoma geralmente apresentam lesão cutânea suspeita.
- ▶ O diagnóstico é feito por biópsia ou excisão da lesão.

Aproximadamente 30 a 35% das mulheres diagnosticadas com melanoma são de idade fértil e cerca de 0,1 a 1% das mulheres com melanoma estão grávidas.

Achados clínicos

A maioria apresenta-se com doença de estágio I. Os sinais clínicos de melanoma são os mesmos em grávidas e não grávidas. Lesões suspeitas são aquelas que mudaram de tamanho, de cor ou de formato; sangram; ou são ulceradas. O diagnóstico é feito por excisão, permitindo microestadiamento. A espessura do tumor, o local do tumor e a presença de metástases são os fatores prognósticos mais importantes.

Tratamento/prognóstico

Houve um longo período de controvérsia quanto ao prognóstico de melanoma associado à gravidez, mas uma evidência mais recente sugere que as pacientes com lesões primárias iniciais e em excisão cirúrgica ampla com margens apropriadas possuem um prognóstico comparável ao das pacientes não grávidas. Além disso, o término da gravidez não mostrou melhora na sobrevida. Os dados de melanoma de estágio mais alto diagnosticado na gravidez são limitados. O melanoma maligno é o tumor que sofre metástase com mais frequência para a placenta ou para o feto, responsável por mais da metade de todos os tumores com envolvimento fetal. Após o parto a placenta deve ser enviada para avaliação patológica.

DOENÇA CARDÍACA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A doença cardíaca complica 1 a 4% de todas as gestações nos Estados Unidos.
- ▶ Doença cardíaca reumática e congênita constitui a maioria dos casos.

▶ Tratamento

As pacientes que necessitam de cirurgia cardíaca devem realizar o procedimento antes de engravidar. Todavia, raras pacientes precisarão de cirurgia cardíaca durante a gravidez. Os relatos disponíveis sobre cirurgia cardíaca durante a gravidez envolvem valvopatias mitrais fechadas e abertas e substituição de valva aórtica ou mitral.

A cirurgia cardíaca pode ser realizada com bons resultados na gravidez, embora haja risco materno e fetal. As operações geralmente devem ser realizadas no início do segundo trimestre, quando a organogênese está completa e há comparativamente menos carga hemodinâmica e menos risco de trabalho de parto pré-termo do que mais tarde na gestação.

▶ Prognóstico

As taxas de mortalidade materna são em média 1 a 9%, relacionadas ao procedimento específico realizado e ao estado cardiovascular pré-operatório da paciente. A valvoplastia com balão percutâneo deve ser considerada a técnica preferida para tratar doença valvar durante a gravidez. A mortalidade perinatal é estimada em 2 a 10% das valvoplastias com balão percutâneo. A perda perinatal é considerada maior após cirurgia de desvio ou valvar aberta devido principalmente ao fluxo sanguíneo não pulsátil e à hipotensão associada a desvio cardiopulmonar. Acompanhamento fetal intensivo por monitoração de contração uterina e de frequência cardíaca eletrônica é essencial durante qualquer procedimento cirúrgico cardíaco, usando ou não o desvio cardiopulmonar. Durante o desvio, o fluxo sanguíneo para o útero pode ser avaliado indiretamente por mudanças na frequência cardíaca fetal, e alterações no fluxo podem ser feitas adequadamente.

Weiss BM. Managing severe mitral valve stenosis in pregnant patients — Percutaneous balloon valvuloplasty, not surgery, is the treatment of choice. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:277-278. PMID: 15868549.

DOENÇA NEUROLÓGICA

(Ver também Capítulo 33, Sistema nervoso e distúrbios autoimunes na gravidez.)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A emergência neurocirúrgica mais comum que complica a gravidez é a hemorragia intracraniana.
- ▶ Os sinais e sintomas de hemorragia subaracnóidea incluem cefaleia, náusea e vômito, pescoço rígido, fotofobia, convulsões e um nível decrescente de consciência.

▶ Patogênese

A hemorragia intracraniana durante a gravidez é rara (1 a 5 por 10.000 gestações), mas está associada com mortalidade materna e fetal significativa e morbidade neurológica grave nos sobreviventes. A ruptura de aneurisma cerebral é responsável por aproximadamente 70% das hemorragias intracranianas; malformações arteriovenosas (MAV) causam 25% e os casos restantes são devido a eclâmpsia, coagulopatia, trauma e tumores intracranianos. Durante a gravidez o risco de sangramento por uma MAV que não sangrou previamente é 3,5%, que é próxima da taxa de sangramento anual na paciente não grávida. Contudo, a mortalidade devido ao sangramento de uma MAV na gravidez é mais alta (30%) do que na ausência de gravidez (10%). O risco de novo sangramento por uma MAV na mesma gravidez é de 27%. Hemorragia intracraniana com dano neurológico associado durante a gravidez (capacidade limitada para tomada de decisão, estado vegetativo persistente, morte cerebral) provoca desafios médicos e éticos significativos no cuidado da mãe e do feto.

Mais comumente, o sangramento de um aneurisma ocorre no espaço subaracnoide, ao passo que o sangramento de uma MAV é localizado dentro do parênquima cerebral.

▶ Achados clínicos

Os sinais e os sintomas da hemorragia subaracnóidea incluem cefaleia, náusea e vômito, rigidez no pescoço, fotofobia, convulsões e um nível decrescente de consciência. A cefaleia geralmente é de início súbito, enquanto a cefaleia associada com sangramento intraparenquimal normalmente é um pouco menos grave e é de início mais lento. Déficits neurológicos focais podem estar ausentes em até 40% das pacientes. TC ou RM confirmam o diagnóstico de um sangramento intracraniano. A angiografia cerebral pode ser necessária para identificar e caracterizar um aneurisma ou MAV.

▶ Tratamento

Intervenção endovascular ou cirúrgica precoce após hemorragia aneurismal durante a gravidez está associada com mortalidade materna e fetal reduzida. Os centros neurocirúrgicos com experiência significativa em procedimentos de aneurisma cerebral possuem resultados melhores do que os centros de menor volume. Para pacientes com MAV, a decisão de tratar a lesão durante a gravidez é menos clara mas deve seguir as mesmas diretrizes que se aplicam às pacientes não grávidas.

► Prognóstico

Uma vez que a hemorragia intracraniana foi tratada de forma eficaz, o parto vaginal pode prosseguir de acordo com as indicações obstétricas. Para mulheres que não receberam tratamento definitivo, a via de parto é controversa. A mortalidade materna e fetal parece ser a mesma com cesariana eletiva ou parto vaginal instrumentado sob anestesia regional. A ruptura de aneurisma foi relatada durante cesariana eletiva, que não é considerada protetora. Independentemente da via de parto, o controle da pressão arterial é imperativo.

Kaiser R, Black P. Neurosurgery in pregnancy. *Semin Neurol* 2007; 27:476-481. PMID: 17940927.

TRAUMA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Acidentes de carro são a causa não obstétrica mais comum de morte durante a gravidez.
- A causa mais comum de morte fetal é a morte da mãe.
- O tratamento inicial concentra-se na estabilização imediata da mãe seguida por avaliação do feto.

► Patogênese

Cerca de 7% das gestações são complicadas por trauma, tais como acidentes de veículos motores (40%), quedas (30%), golpes diretos no abdome materno (20%) e outras causas (10%). Os acidentes de automóvel são a causa não obstétrica mais comum de morte durante a gravidez. A causa mais comum de morte fetal é a morte da mãe. A segunda causa mais comum de morte fetal é o descolamento da placenta. As gestantes com lesões traumáticas podem ser vítimas de abuso físico. O suicídio também contribui para morte relacionada à lesão. Uma gravidez pode aumentar o estresse familiar; portanto, o profissional deve estar alerta para sinais de abuso e/ou depressão.

► Tratamento

O objetivo inicial primário no tratamento de uma gestante vítima de trauma é estabilizar a condição da mãe. Hemorragia

rápida pode ocorrer porque aproximadamente 600 mL de fluxo sanguíneo é direcionado para o útero a cada minuto. Para otimizar o resultado materno e fetal, uma abordagem em equipe organizada para a gestante com trauma é essencial. A avaliação e o tratamento maternos são similares aos da paciente não grávida, tendo em mente o objetivo de proteger o feto de exposição desnecessária à radioterapia e a fármacos. O feto deve ser avaliado inicialmente durante o exame do trauma e, após a viabilidade fetal ser alcançada, deve-se instituir monitoração da frequência cardíaca fetal contínua e da atividade uterina, contanto que não interfira nos esforços de ressuscitação materna. Essa informação torna-se crucial durante a tomada de decisões de tratamento para a mãe e para o feto. A cesariana de emergência deve ser iniciada se a ressuscitação cardiopulmonar fracassar após 4 minutos; isso pode dar ao feto uma chance maior de sobrevivência intacta e permitir uma ressuscitação materna bem-sucedida. A cesariana também é indicada se houver um traçado de frequência cardíaca fetal não tranquilizador no cenário de uma mãe estável, ou se o útero aumentado não permitir reparo de lesões maternas.

Após estabilização imediata, a frequência cardíaca fetal e as contrações uterinas devem ser monitoradas para descolamento de placenta pós-traumático. Isso geralmente ocorre logo após o trauma, mas raramente se manifesta até cinco dias após o trauma. A monitoração deve continuar por pelo menos quatro horas após o trauma a menos que achados suspeitos, incluindo contrações uterinas, sangramento vaginal, sensibilidade abdominal ou uterina, hipotensão postural e anormalidades da frequência cardíaca fetal forem observados. Se ocorrerem quaisquer desses sinais ou se o trauma foi grave, a monitoração deve ser estendida para 24 a 48 horas. Padrões não tranquilizadores da frequência cardíaca fetal e morte fetal podem ocorrer apesar de trauma materno leve ou dor. A ultrassonografia é útil se o descolamento for visualizado, mas muitos não são. Há pouca evidência de que a confiabilidade do teste de Kleihauer-Betke preveja hemorragia fetomaterna importante, mas recomenda-se determinar se doses adicionais de imunoglobulina Rh₀ (D) são necessárias para pacientes com Rh negativo. Perfis de coagulação de rotina não são clinicamente úteis no cenário de uma mãe estável.

Brown HL. Trauma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114:147-160. PMID: 19546773.

Katz V, Balderston K, Defreest M. Perimortem cesarean delivery: Were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1916-1920. PMID: 15970850.

Muench MV, Canterino JC. Trauma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:555-583. PMID: 17921015.

26

Hipertensão na gravidez

David A. Miller, MD

A hipertensão é um distúrbio clínico comum, que acomete 20 a 30% dos adultos nos EUA e que complica até 5 a 8% de todas as gestações. Os distúrbios hipertensivos da gravidez estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade maternas. Cerca de 15% da mortalidade materna são atribuíveis à hipertensão, tornando-a a segunda causa principal de mortalidade materna nos EUA. A hipertensão grave aumenta o risco de ataque cardíaco, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico e insuficiência renal na mãe. O feto e o recém-nascido também correm risco aumentado de complicações, como transferência placentária insuficiente de oxigênio, restrição do crescimento fetal, nascimento prematuro, descolamento prematuro da placenta, natimorto e morte neonatal.

A hipertensão é definida como uma pressão arterial persistente acima de 140/90 mmHg. Na paciente não grávida, a hipertensão essencial é responsável por mais de 90% dos casos; entretanto, é preciso considerar muitas outras condições (Quadro 26-1). Na mulher grávida, a hipertensão pode ser atribuída a qualquer uma das condições resumidas no Quadro 26-1. Além disso, formas peculiares de hipertensão, como a hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia, só ocorrem durante a gravidez. A hipertensão gestacional caracteriza-se por elevação da pressão arterial diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez em pacientes sem qualquer evidência de proteinúria. A pré-eclâmpsia caracteriza-se pelo início de hipertensão e proteinúria habitualmente no terceiro trimestre de gravidez. O National High Blood Pressure Education Program Working Group estabeleceu que o edema ocorre com demasiada frequência em mulheres com gestação normal para constituir um marcador útil no diagnóstico de pré-eclâmpsia. Por conseguinte, o edema não é mais considerado critério diagnóstico para a pré-eclâmpsia. O manejo da pré-eclâmpsia difere daquele de outras formas de hipertensão durante a gravidez. Por esse motivo, é importante diferenciar a pré-eclâmpsia de outras formas de hipertensão passíveis de complicar a gravidez.

A classificação da hipertensão durante a gravidez pode ser vista como um *continuum*. Em uma das extremidades do espectro, encontra-se a paciente com hipertensão que já estava presente antes da gravidez (ou que foi reconhecida durante

a primeira metade da gestação), que não se agrava de modo apreciável durante a gestação e que persiste após o parto. Essa condição seria classificada como hipertensão crônica. Na outra extremidade do espectro, está a paciente sem qualquer evidência de hipertensão crônica que apresenta hipertensão e proteinúria de início abrupto em uma fase avançada da gestação, seguidas de regressão completa no pós-parto. Nesse caso, a hipertensão observada durante a gravidez pode resultar de fatores relacionados totalmente à gestação, e não de uma causa médica subjacente; essa condição seria classificada como pré-eclâmpsia. Entre esses dois extremos encontra-se a hipertensão gestacional e casos em que vários graus de pré-eclâmpsia estão sobrepostos a graus variáveis de hipertensão crônica. Essas amplas categorias têm algum valor na estimativa do risco. Isoladamente, a hipertensão crônica leve a moderada pode ter pouco efeito sobre o desfecho da gravidez. Por outro lado, a hipertensão grave de qualquer etiologia pode aumentar os riscos tanto para a mãe quanto para o feto. Os maiores riscos estão associados à pré-eclâmpsia ou à eclâmpsia. O sistema de classificação da hipertensão durante a gravidez, proposto pelo National High Blood Pressure Education Program Working Group, encontra-se resumido no Quadro 26-2.

HIPERTENSÃO CRÔNICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Hipertensão com início antes da gravidez ou início com 20 semanas de gestação
- ▶ Persistência da hipertensão após 12 semanas do pós-parto
- ▶ Pressão arterial sistólica de 140 mmHg ou mais ou diastólica de 90 mmHg ou mais

Quadro 26-1 Causas de hipertensão crônica

Idiopática Hipertensão essencial
Distúrbios vasculares Hipertensão renovascular Coarctação aórtica
Distúrbios endócrinos Diabetes melito Hipertireoidismo Feocromocitoma Hiperaldosteronismo primário Hipertireoidismo Síndrome de Cushing
Distúrbios renais Nefropatia diabética Insuficiência renal crônica Insuficiência renal aguda Necrose tubular Necrose cortical Pielonefrite Glomerulonefrite crônica Síndrome nefrótica Rim policístico
Distúrbios do tecido conjuntivo Lúpus eritematoso sistêmico

► **Patogênese**

A hipertensão crônica constitui uma complicação em até 5% das gestações. Caracteriza-se por história de pressão arterial elevada antes da gravidez, elevação da pressão arterial durante a primeira metade da gestação ou pressão arterial elevada que persiste por mais de 12 semanas após o parto. A patogênese da hipertensão crônica ou hipertensão essencial não está bem elucidada. Os fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de hipertensão crônica incluem desarranjos na atividade neural simpática ou na atividade da angiotensina II. Parece haver um componente genético, visto que a hipertensão é mais comum em indivíduos com história familiar de hipertensão. A raça afro-americana, a obesidade, a dislipidemia e a falta de atividade física constituem outros fatores de risco que predispoem ao desenvolvimento de hipertensão crônica durante a vida de um indivíduo.

► **Achados clínicos**

A hipertensão crônica é definida como uma mulher que apresenta uma pressão arterial sistólica de 140 mmHg ou mais ou diastólica de 90 mmHg ou mais antes da gravidez, durante as primeiras 20 semanas de gestação ou mais de 12 semanas após a gravidez. Durante o primeiro trimestre de gravidez, as mulheres com história de hipertensão crônica provavelmente irão apresentar elevação da pressão arterial. Entretanto, durante a gestação normal, o volume sanguíneo materno aumenta em 40 a 60%.

Quadro 26-2 Classificação da hipertensão na gravidez

Definição de hipertensão	
Leve:	Pressão arterial sistólica \geq 140 mmHg ou pressão arterial diastólica \geq 90 mmHg
Grave:	Pressão arterial sistólica \geq 160 mmHg ou pressão arterial diastólica \geq 110 mmHg
Hipertensão crônica	
Hipertensão com início antes da gravidez ou antes de 20 semanas de gestação Uso de medicamentos anti-hipertensivos antes da gravidez Persistência da hipertensão após 12 semanas no pós-parto	
Pré-eclâmpsia	
Hipertensão que ocorre após 20 semanas de gestação em uma mulher com pressão arterial previamente normal. Pressão arterial sistólica \geq 140 mmHg ou pressão arterial diastólica \geq 90 mmHg em duas ocasiões, com intervalo mínimo de 6 horas Proteinúria, definida como a excreção urinária de \geq 0,3 g de proteína em uma mostra de urina de 24 horas. Em geral, esse achado correlaciona-se com o achado de 1+ ou mais no <i>dipstick</i> A observação de edema não é mais um critério diagnóstico A observação de uma elevação sistólica de 30 mmHg ou uma elevação diastólica de 15 mmHg não constituem mais um critério diagnóstico	
Eclâmpsia	
Convulsões de grande mal com início recente em uma mulher com pré-eclâmpsia que não pode ser atribuída a outras causas	
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia sobreposta	
Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia que ocorre em uma mulher com hipertensão crônica preexistente	
Hipertensão gestacional	
Detecção de hipertensão pela primeira vez depois da metade da gravidez Diferencia-se da pré-eclâmpsia pela ausência de proteinúria Diagnóstico válido apenas durante a gravidez	
Hipertensão transitória da gravidez	
Hipertensão gestacional que regride dentro de 12 semanas após o parto Se houver desenvolvimento de proteinúria em uma paciente com hipertensão gestacional, o diagnóstico é de pré-eclâmpsia Se a hipertensão gestacional não regredir dentro de 12 semanas após o parto, o diagnóstico é de hipertensão crônica	

O débito cardíaco e o fluxo sanguíneo renal aumentam significativamente. A pressão arterial normalmente diminui na primeira metade da gravidez sob a influência da progesterona, alcançando um valor mínimo na metade da gravidez e retornando aos níveis de pré-gestação no final do terceiro trimestre. Por esse motivo, a pressão arterial pode se normalizar durante o segundo trimestre em mulheres com hipertensão crônica subjacente.

A avaliação da paciente com hipertensão crônica concentra-se nos órgãos-alvo e sistemas que têm mais tendência a ser acometidos pela hipertensão, incluindo os olhos, o coração, os rins, a circulação uteroplacentária e o feto. Os exames laboratoriais incluem hemograma completo, rastreamento de glicose, painel dos eletrólitos, nível sérico de creatinina, exame e urocultura. Em alguns casos, podem ser necessários outros exames. Em pacientes com possível doença renal (nível sérico de creatinina de 0,8 mg/dL ou acima, proteína urinária acima de 1+ no *dipstick*), a coleta de urina de 24 horas para determinação da depuração de creatinina e proteína total fornece informações basais que podem ser úteis para diagnosticar o início de pré-eclâmpsia em um estágio mais avançado da gestação. O eletrocardiograma pode revelar hipertrofia ventricular esquerda na paciente com hipertensão de longa duração. A radiografia de tórax com proteção do abdome ou a ecocardiografia podem revelar a presença de cardiomegalia.

► Diagnóstico diferencial

Em mulheres com hipertensão, é preciso excluir a existência de distúrbios subjacentes (Quadro 26-1). A investigação de uma causa subjacente deve incluir uma anamnese completa e exame físico, tendo-se em vista as alterações normais que acompanham a gravidez. A pressão arterial deve ser aferida em ambos os braços com a paciente em posição sentada e o braço elevado na altura do coração, e devem-se obter múltiplas aferições em diferentes ocasiões. Se possível, as medições devem ser efetuadas fora do ambiente do consultório. Deve-se utilizar a quinta bulha de Korotkoff para determinar a pressão diastólica. A ausculta dos flancos pode revelar um sopro da artéria renal. A fundoscopia pode revelar achados típicos associados à hipertensão de longa duração ou possivelmente ao diabetes. A observação de aumento da glândula tireoide pode indicar doença tireoidiana. A ausência de pulsos periféricos sugere coarctação da aorta. O coração, a pele e as articulações devem ser avaliados minuciosamente. A detecção de anticorpo antinuclear pode ajudar a sugerir um diagnóstico de doença vascular do colágeno. Níveis suprimidos de hormônio tireoestimulante sugerem hipertireoidismo. Raramente, os níveis urinários elevados de catecolaminas podem indicar um feocromocitoma.

► Complicações

As complicações relacionadas à hipertensão crônica incluem pré-eclâmpsia sobreposta, restrição do crescimento fetal, parto prematuro e descolamento prematuro da placenta. O risco de desenvolver uma dessas complicações correlaciona-se com o grau de elevação da pressão arterial materna; quanto mais elevada a pressão arterial, maior o risco de uma dessas complicações. Infelizmente, o benefício do controle da pressão arterial materna parece ser limitado para impedir a ocorrência de morbididades maternas e tampouco parece reduzir o risco dessas complicações obstétricas.

► Tratamento

O manejo da paciente com hipertensão crônica durante a gestação tem dois objetivos: (1) controle da pressão arterial materna

para minimizar o risco de complicações maternas associadas a elevações da pressão arterial, como acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio, e (2) detecção precoce de quaisquer complicações obstétricas ou fetais relacionadas à hipertensão crônica.

Diversos agentes anti-hipertensivos demonstraram ser seguros e efetivos durante a gravidez no controle da pressão arterial materna. O tratamento da pressão arterial elevada com fármacos anti-hipertensivos reduz o risco de morbididades maternas relacionadas à hipertensão, mas não diminui o risco de complicações fetais, como restrição do crescimento intrauterino, pré-eclâmpsia e descolamento prematuro da placenta.

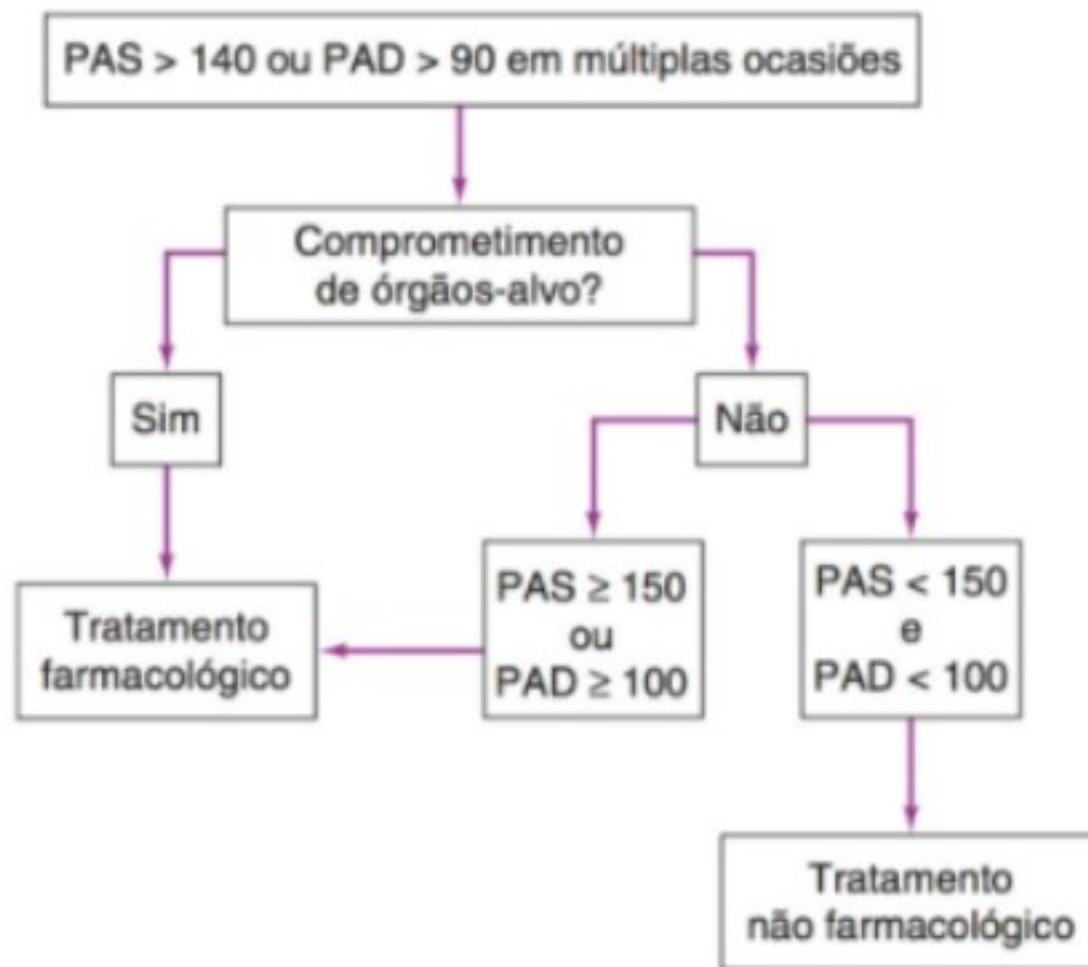
A. Tratamento da hipertensão crônica leve

Em mulheres grávidas com hipertensão leve e sem qualquer evidência de doença renal, as complicações clínicas graves são raras. Além disso, não existe nenhum consenso de que os medicamentos anti-hipertensivos possam reduzir o risco de morte fetal, restrição do crescimento intrauterino, descolamento prematuro da placenta, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia nessas mulheres. Por esse motivo, os medicamentos anti-hipertensivos não são habitualmente necessários. A paciente é incentivada a evitar o consumo de álcool e o uso de tabaco. Pode-se considerar a restrição de sódio (2 a 3 g/dia). Deve-se evitar a atividade rigorosa, assim como a redução de peso. Apesar da falta de evidências sustentando o benefício do tratamento anti-hipertensivo em mulheres com pressão arterial abaixo de 180/110 mmHg, muitos médicos têm relutância em não iniciar a medicação quando a pressão arterial permanece em 150/100 mmHg ou mais, a despeito das modificações no estilo de vida. A Figura 26-1 fornece o resumo de um algoritmo de manejo prático, utilizando uma pressão arterial de 150/100 mmHg como limiar para iniciar o tratamento anti-hipertensivo em mulheres sem qualquer evidência de comprometimento dos órgãos-alvo e de 140/90 mmHg como limiar em mulheres com sinais de comprometimento renal. As consultas pré-natais são marcadas a cada 2 a 4 semanas até 34 a 36 semanas de gestação e, após, semanalmente. Em cada consulta, são avaliadas a pressão arterial, a proteína urinária e a altura do fundo do útero. As pacientes são indagadas acerca de sinais e sintomas de pré-eclâmpsia, incluindo cefaleia, dor abdominal, visão embaçada, escotomas, rápido ganho de peso ou edema acentuado das mãos e/ou da face. O monitoramento fetal anteparto é habitualmente iniciado com 32 a 34 semanas, e, na maioria dos casos, o parto é efetuado com 39 a 40 semanas de gestação.

B. Tratamento da hipertensão crônica grave

As mulheres com pressão arterial sustentada de 180/110 mmHg ou mais ou aquelas com sinais de doença renal podem correr maior risco de complicações graves, como ataque cardíaco, acidente vascular encefálico ou progressão da doença renal, sendo, portanto, candidatas ao uso de medicamentos anti-hipertensivos. Conforme resumido na Figura 26-1, muitos médicos utilizam um limiar mais baixo de 150/100 mmHg para iniciar o tratamento anti-hipertensivo durante a gravidez.

Podem ser necessárias consultas pré-natais frequentes para verificar a eficácia da medicação. O crescimento fetal, a pressão



▲ **Figura 26-1** Algoritmo de manejo para a hipertensão crônica na gravidez. PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica.

arterial e a proteinúria são avaliados em cada consulta, e deve-se investigar de modo agressivo quaisquer evidências de pré-eclâmpsia sobreposta. O manejo da pré-eclâmpsia é descrito mais adiante, neste capítulo. Em mulheres com sinais de doença renal, alguns médicos medem a depuração de creatinina e a excreção de proteína na urina de 24 horas a cada trimestre. A ultrassonografia para avaliação do crescimento fetal é efetuada a cada 2 a 4 semanas, inicia-se a avaliação anteparto com 32 a 34 semanas, e o parto é realizado após 38 semanas, ou quando é comprovada a maturidade dos pulmões fetais. Em alguns casos, a hipertensão agrava-se significativamente durante a gestação, sem desenvolvimento de pré-eclâmpsia manifesta. Se a exacerbação da hipertensão crônica exigir um parto prematuro, deve-se considerar o uso de corticosteroides na tentativa de acelerar a maturidade fetal.

C. Tratamento anti-hipertensivo na hipertensão crônica

Dispõe-se de várias opções para tratamento anti-hipertensivo inicial durante a gestação. A metildopa tem sido extensamente estudada, e seu uso é recomendado por muitos especialistas como agente anti-hipertensivo de primeira linha na gravidez. Trata-se de um agonista alfa-adrenérgico de ação central, que parece inibir os impulsos vasoconstritores do centro vasorregulador medular. A dose diária total de 500 mg a 2 g é administrada em 2 a 4 doses fracionadas. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados 2 a 3 horas após a administração do fármaco, e o efeito máximo ocorre dentro de 4 a 6 horas após uma dose oral. A metildopa é excretada principalmente pelos rins. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em sedação e hipotensão postural. Pode-se obter um teste de Coombs direto positivo, habitualmente após 6 a 12 meses de tratamento. Nessas pacientes,

pode ocorrer anemia hemolítica, cuja presença constitui uma indicação para interromper o medicamento. Os efeitos colaterais raros consistem em febre, anormalidades da função hepática, granulocitopenia e trombocitopenia.

O labetalol é um bloqueador alfa₁-adrenérgico e um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo. A razão de bloqueio beta/bloqueio alfa é de 7:1. Numerosas evidências clínicas sugerem que o uso do labetalol é seguro durante a gravidez. O fármaco parece carecer de teratogenicidade e atravessa a placenta em pequenas quantidades. Um estudo clínico randomizado não demonstrou nenhuma vantagem do labetalol em relação à metildopa. Outro estudo relatou uma maior incidência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional em pacientes tratadas com labetalol. A dose inicial habitual é de 100 mg duas vezes ao dia, e pode-se aumentar a dose semanalmente, até um máximo de 2.400 mg ao dia. Os aumentos da titulação não devem ultrapassar 200 mg duas vezes ao dia.

A nifedipina é um bloqueador dos canais de cálcio que tem sido utilizado durante a gestação para tocolise e tratamento da hipertensão. Diversos relatos sugerem que o uso da nifedipina é seguro durante a gravidez; entretanto, a experiência cumulativa com esse fármaco não é tão extensa quanto à da metildopa e do labetalol. Quando se utiliza a nifedipina para tratamento da hipertensão crônica durante a gestação, a formulação de ação longa (Procardia XL, Adalat CC) pode melhorar a adesão da paciente ao tratamento. O principal benefício desse agente consiste em sua administração em dose única ao dia. A dose inicial habitual é de 30 mg ao dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 60 a 90 mg ao dia. A ação de bloqueio neuromuscular do magnésio pode ser potencializada pelo bloqueio simultâneo dos canais de cálcio; por esse motivo, a nifedipina deve ser utilizada com cautela em pacientes em uso de sulfato de magnésio. A via de administração sublingual está associada a níveis sanguíneos imprevisíveis e deve ser evitada.

Outros medicamentos anti-hipertensivos usados na gravidez incluem atenolol, metoprolol, prazosina, minoxidil, hidralazina, diuréticos tiazídicos e clonidina. Os dados publicados com esses fármacos são limitados, e eles não devem substituir a metildopa, o labetalol ou a nifedipina como fármacos de primeira linha durante a gestação.

O uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (enalapril, captopril) durante a gravidez está associado a hipocalcemia fetal, defeitos renais, anúria e morte fetal e neonatal. Esses fármacos estão contraindicados durante a gravidez. Com poucas exceções, deve-se evitar o uso de diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida) na gravidez. Foi relatada a ocorrência de bradicardia fetal, retardo do crescimento e hipoglicemia neonatal em pacientes tratadas com bloqueadores.

D. Avaliação fetal na hipertensão crônica

As gestações complicadas com hipertensão crônica, independentemente da etiologia, correm risco aumentado de crescimento fetal deficiente. Deve-se efetuar uma ultrassonografia inicial o mais cedo possível para confirmar a data exata e assegurar a ausência de anomalias fetais óbvias. Posteriormente, o crescimento fetal pode ser avaliado por ultrassonografia, se necessário, habitualmente a intervalos não superiores a 2 a 4 semanas.

Em geral, o monitoramento fetal anteparto é iniciado com 32 a 34 semanas. Se o teste sem estresse for usado como método de observação, deve ser acompanhado de avaliação do volume de líquido amniótico. O estudo Doppler das artérias umbilicais, uterinas e cerebrais médias é útil para otimizar o momento correto do parto, particularmente nos casos de suspeita de restrição do crescimento fetal.

► Prognóstico

O desfecho da gravidez é habitualmente satisfatório em pacientes com hipertensão crônica leve, sem outras condições clínicas graves. As complicações mais comuns consistem em restrição do crescimento fetal, pré-eclâmpsia sobreposta, descolamento prematuro da placenta e parto prematuro. O desfecho é menos favorável em mulheres com hipertensão grave no início da gravidez e naquelas com evidências de comprometimento dos órgãos-alvo, como insuficiência renal e/ou doença cardiovascular. Necessariamente, o manejo deve ser individualizado. Indica-se uma monitoração rigorosa para o desenvolvimento de restrição do crescimento fetal e pré-eclâmpsia sobreposta.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 29. *Obstet Gynecol* 2001;98:177. PMID 11508256.

Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1. PMID 10920346.

HIPERTENSÃO GESTACIONAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Elevação da pressão arterial sistólica materna de 140 mmHg ou mais ou da pressão diastólica de 90 mmHg ou mais em duas ocasiões, com intervalo de 6 horas, em uma mulher previamente normotensa com 20 semanas ou mais de gestação
- Ausência de evidências de proteinúria

► Patogênese

A hipertensão gestacional parece afetar cerca de 6% das gestações. A patogênese da hipertensão gestacional não está bem esclarecida, e tampouco está esclarecido se a hipertensão gestacional representa um estágio inicial da pré-eclâmpsia ou se constitui uma entidade nosológica totalmente separada. A hipertensão gestacional é considerada como diagnóstico provisório, visto que muitas mulheres com hipertensão gestacional acabam sendo diagnosticadas com pré-eclâmpsia ou hipertensão crônica. Se não houver desenvolvimento de pré-eclâmpsia, e a pressão arterial materna se normalizar dentro de 12 semanas após o parto, estabelece-se, então, o diagnóstico de hipertensão transitória da gravidez.

► Achados clínicos

Estabelece-se o diagnóstico de hipertensão gestacional quando: (1) a pressão arterial sistólica materna está elevada para 140 mmHg ou mais ou a pressão diastólica para 90 mmHg ou mais em duas ocasiões com intervalo de 6 horas em uma mulher previamente normotensa com 20 semanas de gestação ou mais, e (2) não há evidências de proteinúria. A hipertensão gestacional é classificada como leve ou grave, com base no grau de elevação da pressão arterial. É considerada grave quando a pressão arterial sistólica é persistentemente de 160 mmHg ou mais ou a pressão arterial diastólica é persistentemente de 110 mmHg ou mais.

► Complicações

Cerca de 15 a 25% das mulheres com diagnóstico de hipertensão gestacional desenvolvem pré-eclâmpsia. As mulheres com hipertensão gestacional leve não parecem correr risco aumentado de parto prematuro, restrição do crescimento intrauterino, descolamento prematuro da placenta ou natimorto. Entretanto, aquelas com hipertensão gestacional grave correm risco aumentado de desfechos adversos, incluindo parto prematuro, restrição do crescimento intrauterino e descolamento prematuro da placenta.

► Tratamento

Tendo em vista o risco de 15 a 25% de progressão para a pré-eclâmpsia, o tratamento deve incluir uma rigorosa observação à procura de sinais e sintomas de pré-eclâmpsia. Recomenda-se uma educação da paciente acerca dos sintomas de pré-eclâmpsia (cefaleia, alterações visuais, dor epigástrica ou abdominal). A avaliação inicial inclui uma coleta de urina de 24 horas para confirmar a ausência de proteinúria significativa, bem como uma avaliação laboratorial em amostra de soro para avaliar as transaminases hepáticas, creatinina, hematócrito, plaquetas e desidrogenase do ácido láctico. A ocorrência de alterações em qualquer um desses exames laboratoriais indica um diagnóstico de pré-eclâmpsia, em contraposição com a hipertensão gestacional.

Para a paciente com hipertensão gestacional leve, a observação fetal com ultrassonografia para crescimento do feto, aproximadamente uma vez por mês, e perfil biofísico semanal possibilitam a avaliação do bem-estar fetal. Não se recomenda o uso de medicamentos anti-hipertensivos em mulheres com hipertensão gestacional leve, visto que eles não demonstram melhorar os desfechos. Recomenda-se o parto com 39 a 40 semanas de gestação.

Como a hipertensão gestacional grave está associada a um risco aumentado de desfechos adversos em uma taxa semelhante àquela observada na pré-eclâmpsia grave, as mulheres com hipertensão gestacional grave geralmente são tratadas da mesma maneira que aquelas com pré-eclâmpsia grave (ver seção do Tratamento em Pré-eclâmpsia, mais adiante).

► Prognóstico

Na maioria dos casos, as mulheres apresentam normalização da pressão arterial dentro de duas semanas após o parto. Cerca

de 15% das mulheres com diagnóstico de hipertensão gestacional apresentarão uma elevação persistente da pressão arterial dentro de mais de 12 semanas após o parto, com estabelecimento de um diagnóstico de hipertensão crônica. A taxa de recidiva da hipertensão gestacional em futuras gestações é de aproximadamente 25%.

PRÉ-ECLÂMPسيا



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Elevação da pressão arterial sistólica materna de 140 mmHg ou mais ou da pressão diastólica de 90 mmHg ou mais em duas ocasiões, com intervalo de 6 horas
- ▶ Proteinúria de 300 mg ou mais em uma amostra de urina de 24 horas

▶ Patogênese

A pré-eclâmpsia constitui uma complicação em 5 a 7% de todas as gestações. A pré-eclâmpsia ocorre com frequência aumentada entre mulheres jovens nulíparas. Entretanto, a distribuição da frequência é bimodal, ocorrendo um segundo pico em mulheres multíparas com mais de 35 anos de idade. Entre as filhas de mulheres que tiveram pré-eclâmpsia, o risco de desenvolver pré-eclâmpsia é significativamente maior do que no restante da população. Outros fatores predisponentes para a eclâmpsia estão relacionados no Quadro 26-3.

A gravidez normal está associada a uma diminuição da sensibilidade materna aos vasopressores endógenos. Aparentemente no início da gestação, esse efeito leva à expansão do espaço intravascular materno e a um declínio da pressão arterial durante

toda a primeira metade da gravidez, com valor mínimo no meio da gestação. Posteriormente, a expansão contínua do volume intravascular causa uma elevação gradual da pressão arterial para níveis pré-gravídicos no termo. As mulheres que tendem a desenvolver pré-eclâmpsia não exibem uma refratariedade normal aos vasopressores endógenos. Em consequência, não ocorre a expansão normal do espaço intravascular, e o declínio normal da pressão arterial durante a primeira metade da gestação pode estar atenuado ou ausente. Apesar da pressão arterial normal a elevada, o volume intravascular está reduzido.

A etiologia da pré-eclâmpsia não é conhecida; entretanto, existem evidências crescentes que sugerem que a lesão do endotélio vascular materno desempenha um papel central no distúrbio. Alguns relatos sugerem que a lesão endotelial na pré-eclâmpsia resulta em diminuição da produção endotelial de prostaglandina I_2 (prostaciclina), um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária. A lesão das células endoteliais expõe o colágeno subendotelial e pode desencadear a agregação plaquetária, ativação e liberação de tromboxano A_2 (TXA_2) derivado das plaquetas, um poderoso vasoconstritor e estimulador da agregação plaquetária. A produção diminuída de prostaciclina pelas células endoteliais disfuncionais e a liberação aumentada de TXA_2 pelas plaquetas ativadas e pelo trofoblasto podem ser responsáveis pela inversão da razão normal entre prostaciclina e TXA_2 observada na pré-eclâmpsia. O predomínio do TXA_2 pode contribuir para a vasoconstrição e a hipertensão, que constituem as manifestações centrais do distúrbio. A pressão intravascular elevada combinada com a lesão do endotélio vascular resulta na passagem de líquido do espaço intravascular para o extravascular, com consequente formação de edema no cérebro, na retina, nos pulmões, no fígado e nos tecidos subcutâneos. A hipertensão e a lesão endotelial glomerular resultam em proteinúria. A consequente redução da pressão oncótica coloide intravascular contribui para uma perda adicional de líquido intravascular. A hemoconcentração reflete-se na elevação do hematócrito. O consumo de plaquetas e a ativação da cascata da coagulação nos locais de lesão endotelial podem levar ao desenvolvimento de trombocitopenia e à coagulação intravascular disseminada (CIVD). Os monômeros de fibrina solúveis, que são produzidos pela cascata da coagulação, podem precipitar na microvasculatura, resultando em hemólise microangiopática e elevação dos níveis séricos de lactato desidrogenase. O edema cerebral, a vasoconstrição e a lesão endotelial dos capilares podem causar hiper-reflexia, clônus, convulsões ou hemorragia. O edema e/ou a isquemia hepáticos podem provocar lesão hepatocelular e elevação dos níveis séricos de transaminases e lactato desidrogenase. Acredita-se que a dor epigástrica ou no quadrante superior direito observada na pré-eclâmpsia grave seja causada pelo estiramento da cápsula de Glisson pelo edema hepático ou hemorragia. A perda de líquido intravascular por meio do endotélio capilar lesionado nos pulmões pode resultar em edema pulmonar. Na retina, a vasoconstrição e/ou o edema podem causar distúrbios visuais, descolamento da retina e cegueira. O movimento de líquido do espaço intravascular para os tecidos subcutâneos produz o edema não dependente característico da pré-eclâmpsia.

A lesão endotelial parece ser capaz de desencadear uma cascata de eventos que culminam na disfunção de múltiplos órgãos

Quadro 26-3 Fatores de risco para a pré-eclâmpsia

Idade < 20 anos ou > 35 anos
Nuliparidade
Gestação múltipla
Mola hidatidiforme
Diabetes melito
Doença da tireoide
Hipertensão crônica
Doença renal
Doença vascular do colágeno
Síndrome do anticorpo antifosfolípido
História familiar de pré-eclâmpsia

observada na pré-eclâmpsia. Todavia, o mecanismo de lesão endotelial continua sendo especulativo. Em uma das teorias formuladas, a diminuição da oxigenação placentária induz a placenta a liberar um fator desconhecido na circulação materna. Esse fator circulante tem a capacidade de danificar ou alterar a função das células endoteliais maternas e de deflagrar a cascata de eventos já descritos. Para corroborar essa teoria, trofoblastos em cultura expostos a um ambiente hipóxico liberam uma variedade de fatores potencialmente vasoativos, incluindo tromboxano, interleucina-1 e fator de necrose tumoral. Além disso, o soro de mulheres com pré-eclâmpsia, quando aplicado a culturas de células endoteliais humanas, altera a liberação de uma variedade de fatores procoagulantes, vasoativos e mitogênicos, incluindo endotelina, óxido nítrico e prostaciclina. Entretanto, o soro da mesma mulher coletado seis semanas depois do parto não produz esse efeito. De modo semelhante, o soro de uma mulher sem pré-eclâmpsia com a mesma idade gestacional é incapaz de desencadear essas alterações endoteliais. Em muitos casos, a redução da oxigenação placentária pode ser explicada pela presença de vasculopatia materna (hipertensão crônica, doença renal, doença vascular do colágeno) e, em outros casos, pela massa placentária anormal (gestação múltipla, diabetes melito, mola hidatidiforme). Em outro conjunto de pacientes, a redução da oxigenação placentária no final da gestação pode resultar de invasão trofoblástica endovascular anormal no início da gravidez. No primeiro trimestre de uma gravidez normal, o trofoblasto em proliferação invade os segmentos deciduais das artérias espiraladas maternas, substituindo o endotélio e destruindo o tecido elástico e muscular medial da parede arterial. A parede arterial é substituída por material fibrinoide. Durante o segundo trimestre, uma segunda onda de invasão trofoblástica endovascular estende-se pela luz das artérias espiraladas, mais profundamente no miométrio. Ocorre destruição do endotélio e da arquitetura musculoelástica das artérias espiraladas, resultando em vasos dilatados, de paredes finas e forma afunilada, que atuam como condutos passivos do fluxo sanguíneo uteroplacentário aumentado da gestação. Em algumas mulheres destinadas a desenvolver pré-eclâmpsia, a primeira onda de invasão trofoblástica endovascular pode ser incompleta, e não ocorre a segunda onda. Em consequência, os segmentos mais profundos das artérias espiraladas não sofrem remodelagem, porém conservam sua arquitetura musculoelástica e sua capacidade de responder aos vasoconstritores endógenos, reduzindo a perfusão materna da placenta e predispondo a uma hipoxia placentária relativa posteriormente durante a gestação. Além disso, as porções miométriais das artérias espiraladas exibem uma anormalidade singular, caracterizada por lesão da parede vascular, necrose fibrinoide, depósito de lipídeos e infiltração das paredes vasculares e tecidos circundantes por macrófagos e células mononucleares. Essas alterações, que histologicamente se assemelham àquelas observadas na aterosclerose, são designadas como aterosclerose aguda e podem resultar em oclusão da luz vascular e infarto da placenta. Um aspecto importante é o fato de que essas alterações são atribuídas a uma invasão trofoblástica endovascular anormal durante o segundo trimestre de gestação, predispondo o feto a uma perfusão placentária deficiente no início da gestação. É interessante assinalar que as manifestações clínicas são observadas com mais frequência no terceiro

trimestre, possivelmente em virtude das demandas crescentes de oxigênio do feto e da placenta com o avanço da gestação.

A razão pela qual a invasão trofoblástica endovascular progride normalmente na maioria das gestações, porém o faz anormalmente em outras, ainda não foi elucidada. Uma das teorias sustenta que são necessários anticorpos maternos dirigidos contra antígenos paternos no trofoblasto invasor para proteger esses antígenos de seu reconhecimento por células *natural killer* da decidua, protegendo, assim, o trofoblasto invasor do ataque e da rejeição pelo braço celular do sistema imune materno. Essa teoria é sustentada pela observação de que a pré-eclâmpsia parece estar associada a uma primipaternidade e à suposta falta de exposição e sensibilização prévias da mãe a antígenos trofoblásticos paternos em uma gestação anterior. Outro fato que também sustenta essa teoria é a observação de que a pré-eclâmpsia é mais comum entre mulheres que usam contracepção de barreira do que naquelas que usam formas de contracepção sem barreira antes da gravidez. Isso sugere que a exposição materna (e presumivelmente a sensibilização) a antígenos paternos nos espermatozoides é protetora contra a pré-eclâmpsia. A relação inversa observada entre a duração da co-habitação antes da gravidez e a incidência de pré-eclâmpsia fornece uma evidência adicional de que a sensibilização materna aos antígenos paternos é protetora contra a pré-eclâmpsia. A interação entre a imunologia e a genética é reforçada pela observação de que a pré-eclâmpsia pode ser mais comum em gestações em que o pai foi produto de uma gravidez com pré-eclâmpsia. Quando aplicada à teoria em discussão, essa observação sugere que alguns antígenos paternos geneticamente determinados são menos antigênicos do que outros e, portanto, tem menos probabilidade de desencadear uma resposta humoral na mãe exposta, diminuindo a produção materna de anticorpos "bloqueadores" e aumentando a probabilidade de invasão placentária anormal e pré-eclâmpsia. De modo alternativo, os genes paternos herdados podem codificar a produção fetal alterada de fator de crescimento semelhante à insulina 2, um homólogo da insulina relacionado à invasão placentária. Outros genes que podem ser herdados do pai e que podem desempenhar um papel no desenvolvimento da pré-eclâmpsia incluem os que codificam o angiotensinogênio, a metilenotetrahidrofilato redutase e a mutação do fator V de Leiden.

Alguns estudos demonstraram que as células trofoblásticas invasoras na gravidez normal sofrem um "desvio antigênico" para assemelhar-se a antígenos endoteliais vasculares, impedindo seu reconhecimento e sua rejeição pelas células *natural killer* deciduais. Os trofoblastos invasores na pré-eclâmpsia podem ser incapazes de efetuar esse desvio antigênico, expondo-os ao reconhecimento pelas células *natural killer* e detendo a invasão normal.

Recentes trabalhos demonstraram que a tirosina quinase 1 semelhante a fms solúvel (sFlt-1) está aumentada na placenta e no soro de mulheres com pré-eclâmpsia. Essa proteína adere ao fator de crescimento placentário e ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), impedindo sua interação com receptores endoteliais e provocando disfunção endotelial. A angiogênese interrompida pode contribuir para a invasão placentária defeituosa no início da gravidez e para o risco subsequente de hipoxia-isquemia placentária e pré-eclâmpsia. O fator de crescimento

placentário não ligado e o VEGF foram encontrados em concentrações diminuídas durante e até mesmo antes do desenvolvimento da pré-eclâmpsia clínica.

Fatores genéticos, imunológicos e outros fatores comandam a complexa interação entre a mãe hospedeira e o trofoblasto invasor. A discussão detalhada dessas causas e de outras etiologias possíveis da pré-eclâmpsia está além do escopo deste capítulo. Qualquer que seja a etiologia, o conhecimento minucioso dos aspectos clínicos do distúrbio pode ajudar a orientar um tratamento ponderado e coerente.

A pré-eclâmpsia exerce efeitos em muitos sistemas orgânicos diferentes da mãe:

A. Cérebro

Os achados patológicos na lesão cerebral induzida pela pré-eclâmpsia consistem em necrose fibrinoide, trombose, microinfartos e hemorragias petequiais, principalmente no córtex cerebral. Pode-se observar a presença de edema cerebral. Os achados na tomografia computadorizada da cabeça incluem hipodensidades focais da substância branca nos hemisférios cerebrais posteriores, lobos temporais e tronco encefálico, possivelmente refletindo, a ocorrência de hemorragia petequial, com consequente edema local. A ressonância magnética pode revelar anormalidades occipitais e parietais na distribuição das artérias cerebrais principais, bem como lesões no tronco encefálico e núcleos da base. Nos casos graves, pode ocorrer hemorragia subaracnóidea ou intraventricular.

B. Coração

A pré-eclâmpsia caracteriza-se pela ausência de extensão normal do volume intravascular, redução do volume sanguíneo circulante normal e perda da refratariedade normal aos vasopressores endógenos, incluindo a angiotensina II. A monitoração hemodinâmica invasiva em pacientes com pré-eclâmpsia tem fornecido informações divergentes. Dependendo da gravidade da doença, dos efeitos do tratamento prévio e de outros fatores, a pré-eclâmpsia tem sido descrita variadamente como um estado de débito cardíaco anormalmente alto e baixa resistência vascular periférica, um estado de débito cardíaco anormalmente baixo e resistência vascular periférica alta ou um estado de alto débito cardíaco e resistência vascular periférica elevada. Essas observações divergentes ressaltam a complexidade do distúrbio.

C. Pulmões

Alterações na pressão coloidosmótica, na integridade do endotélio capilar e na pressão hidrostática intravascular na pré-eclâmpsia predispoem ao edema pulmonar não cardiogênico. Em mulheres com pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica, a doença cardíaca hipertensiva preexistente pode exacerbar a situação, sobrepondo o edema pulmonar cardiogênico ao edema pulmonar não cardiogênico relacionado com a pré-eclâmpsia. A administração excessiva de líquidos intravenosos (IV) e a mobilização pós-parto do líquido extravascular acumulado também aumentam o risco de edema pulmonar. Na eclâmpsia, a lesão pulmonar pode resultar da aspiração de conteúdo gástrico, com

consequente pneumonia, pneumonite ou síndrome do desconforto respiratório agudo.

D. Fígado

As lesões histológicas no fígado caracterizam-se pelo depósito sinusoidal de fibrina nas áreas periportais, com hemorragia circundante e trombos nos capilares portais. A necrose centrilobular pode resultar de redução da perfusão. A ocorrência de inflamação não é característica. Pode haver desenvolvimento de hematomas subcapsulares. Nos casos graves envolvendo necrose hepatocelular e CIVD, os hematomas intra-hepáticos podem evoluir para a ruptura hepática. A dor no quadrante superior direito ou a dor epigástrica constituem sintomas clássicos atribuídos ao estiramento da cápsula de Glisson. A elevação dos níveis séricos de transaminases constitui uma característica essencial da síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas).

E. Rins

Foram descritas alterações histológicas distintas no rim de mulheres com pré-eclâmpsia. A lesão renal clássica da pré-eclâmpsia, a glomeruloendoteliose, caracteriza-se por edema e aumento das células endoteliais dos capilares glomerulares, resultando em estreitamento da luz capilar. Há uma quantidade aumentada de citoplasma contendo vacúolos repletos de lipídeos. Pode haver também edema das células mesangiais. Foi observada a presença de imunoglobulinas, complemento, fibrina e produtos de degradação da fibrina nos glomérulos, porém sua ocorrência é variável.

F. Olhos

Na pré-eclâmpsia, podem ocorrer vasospasmo e edema da retina, descolamento seroso da retina e cegueira cortical. A cegueira é incomum e, em geral, é transitória, regredindo dentro de horas a dias após o parto.

► Prevenção

A alteração observada na razão entre prostaglandinas vasoconstritoras e vasodilatadoras na pré-eclâmpsia levou os pesquisadores a estudar a eficiência dos inibidores da síntese de prostaglandinas na prevenção do distúrbio. Vários estudos clínicos de pequeno porte com ácido acetilsalicílico em baixa dose relataram reduções significativas da incidência de pré-eclâmpsia em populações de alto risco. Todavia, em 1994, o Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy (CLASP) Collaborative Group conduziu um ensaio clínico randomizado de grande porte comparando o ácido acetilsalicílico em baixa dose com placebo em mais de 9.300 pacientes de alto risco. O ácido acetilsalicílico em baixa dose não reduziu a incidência de pré-eclâmpsia nessa população de alto risco. Como os riscos do esquema são poucos, alguns médicos podem razoavelmente decidir utilizá-lo.

O cálcio é essencial na síntese de óxido nítrico, um potente vasodilatador que se acredita contribuir para a manutenção do tônus vascular reduzido durante a gravidez. A suplementação

de cálcio durante a gravidez foi proposta como meio de evitar a ocorrência de pré-eclâmpsia. Embora estudos clínicos individuais tenham fornecido resultados mistos sobre a eficácia da suplementação de cálcio, uma metanálise concluiu que uma suplementação de pelo menos 1 grama ao dia durante a gestação parece reduzir o risco de pré-eclâmpsia em aproximadamente 50%.

► Achados clínicos

O diagnóstico de pré-eclâmpsia é estabelecido com base em dois critérios: (1) elevação da pressão arterial sistólica materna de 140 mmHg ou mais ou da pressão diastólica de 90 mmHg ou mais em duas ocasiões, com intervalo de 6 horas, e (2) proteinúria de 300 mg ou mais em uma amostra de urina de 24 horas. No passado, a tríade de diagnóstico clássica incluía hipertensão, proteinúria e edema. Recentemente, o National High Blood Pressure Education Working Group recomendou eliminar o edema como critério diagnóstico, visto que sua ocorrência durante a gravidez normal é muito frequente para ser útil no diagnóstico da pré-eclâmpsia. Além dos achados clássicos de hipertensão e proteinúria, as mulheres com pré-eclâmpsia podem se queixar de escotomas, visão embaçada ou dor no epigástrio ou quadrante superior direito. O exame frequentemente revela reflexos patelares ativos e clônus. As anormalidades laboratoriais incluem aumento do hematócrito, níveis elevados de lactato desidrogenase, transaminases séricas e ácido úrico e trombocitopenia. Embora evidências bioquímicas de CIVD possam ser detectadas com aumento dos produtos de degradação da fibrina, a hipofibrinogemia e o prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada são habitualmente observados apenas nos casos complicados por descolamento prematuro da placenta ou falência múltipla de órgãos.

A pré-eclâmpsia pode ser classificada como leve ou grave, com base no grau de hipertensão e proteinúria e na presença de outros achados (Quadro 26-4). A síndrome HELLP é uma variante de pré-eclâmpsia, caracterizada por hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas. Constitui uma complicação de 10% dos casos de pré-eclâmpsia grave e de até 50% dos casos de eclâmpsia. É comum a ocorrência de dor no quadrante superior direito, náusea, vômitos e mal-estar. A hipertensão e a proteinúria são variáveis. A principal característica do distúrbio consiste em hemólise microangiopática, resultando em elevação dos níveis séricos de lactato desidrogenase e presença de eritrócitos fragmentados no esfregaço de sangue periférico. Os níveis de transaminases estão elevados, verifica-se a presença de trombocitopenia, e pode ocorrer CIVD. O manejo assemelha-se ao da pré-eclâmpsia grave. (Ver Capítulo 29, Distúrbios Gastrointestinais na Gravidez, para uma revisão mais extensa da síndrome HELLP.)

► Complicações

As complicações relacionadas à pré-eclâmpsia consistem em parto prematuro, restrição do crescimento fetal intrauterino, descolamento prematuro da placenta, edema pulmonar materno e eclâmpsia. A incidência estimada da eclâmpsia é de 1 a 3 por 1.000 pacientes com pré-eclâmpsia. A eclâmpsia é definida como uma ou mais convulsões generalizadas na presença de pré-eclâmpsia.

Quadro 26-4 Classificação da pré-eclâmpsia

Pré-eclâmpsia leve	Pré-eclâmpsia grave
Pressão arterial sistólica de ≥ 140 mmHg ou pressão diastólica de ≥ 90 mmHg, porém $< 160/110$ mmHg	Pressão arterial sistólica de ≥ 160 mmHg ou pressão diastólica de ≥ 110 mmHg em duas ocasiões, com intervalo de pelo menos 6 horas, enquanto a paciente está em repouso no leito
Proteinúria de ≥ 300 mg/24 h, porém < 5 g/24 h	Proteinúria de 5 g ou mais em uma amostra de urina de 24 horas ou 3+ ou mais em duas amostras de urina aleatórias coletadas com intervalo de pelo menos 4 horas
Assintomática	Oligúria < 500 mL em 24 horas Distúrbios cerebrais ou visuais Edema pulmonar ou cianose Dor epigástrica ou no quadrante direito superior Comprometimento da função hepática Trombocitopenia Restrição de crescimento fetal

► Tratamento

Com poucas exceções, no manejo da pré-eclâmpsia, a melhor conduta para a mãe consiste na realização de parto imediato. Todavia, essa abordagem pode não ser a melhor solução para o feto. Por exemplo, em caso de prematuridade extrema, o feto pode beneficiar-se de um período de manejo expectante durante o qual são administrados corticosteroides para acelerar a maturação fetal. A decisão entre parto imediato e manejo expectante baseia-se em vários fatores, incluindo gravidade da doença, maturidade fetal, condição materna e fetal e estado do colo do útero.

A. Pré-eclâmpsia leve

As mulheres com pré-eclâmpsia leve são hospitalizadas para avaliação adicional e, quando indicado, realização do parto. Se a pré-eclâmpsia leve for confirmada, e a idade gestacional for de 40 semanas ou mais, indica-se o parto. Com uma idade gestacional de 37 a 40 semanas, avalia-se o estado da cérvix e, quando favorável, indica-se a indução. Se o estado da cérvix não estiver favorável, são utilizados agentes de amadurecimento da cérvix pré-indução, se necessário. Em certas ocasiões, mulheres com exame que revela um estado muito desfavorável da cérvix entre 37 e 40 semanas podem ser tratadas de modo expectante por um período limitado de tempo, com repouso ao leito, monitoração fetal anteparto e rigorosa monitoração da condição materna, incluindo aferição da pressão arterial a cada 4 a 6 horas e avaliação diária dos reflexos patelares, ganho de peso, proteinúria e sintomas. O hemograma completo e os níveis séricos de transaminases, lactato desidrogenase e ácido úrico devem ser verificados 1 a 2 vezes por semana. Indica-se o parto se o estado da cérvix se tornar favorável, se a monitoração anteparto for anormal, a idade gestacional alcançar 40 semanas ou se houver evidências de agravamento da pré-eclâmpsia. Se o manejo expectante for

iniciado após 37 semanas, a paciente deve compreender que o único benefício conhecido consiste em uma possível redução da taxa de cesariana.

Em mulheres com pré-eclâmpsia leve antes de 37 semanas de gestação, o manejo é expectante, com repouso ao leito, monitoração anteparto duas vezes por semana e avaliação materna conforme já descrito. São administrados corticosteroides se a idade gestacional for inferior a 34 semanas; quando necessário, efetua-se uma amniocentese para avaliar a maturidade pulmonar do feto. Quando se efetua o manejo expectante prolongado, o crescimento fetal é avaliado por ultrassonografia a cada 3 a 4 semanas. Em certas ocasiões, o manejo ambulatorial é razoável em pacientes assintomáticas, cuidadosamente selecionadas e confiáveis, com proteinúria mínima e resultados laboratoriais normais. Essa abordagem inclui repouso ao leito em casa, contagens diárias dos movimentos fetais, monitoração anteparto duas vezes por semana, avaliação seriada do crescimento fetal e determinações frequentes, comumente efetuadas por uma enfermeira, da pressão arterial, proteinúria, ganho de peso, reflexos patelares e sintomas. Qualquer evidência de evolução da doença constitui uma indicação para hospitalização e consideração de parto. O benefício da profilaxia intraparto com sulfato de magnésio para prevenção de convulsões em pacientes com pré-eclâmpsia leve não foi demonstrado de modo conclusivo na literatura.

B. Pré-eclâmpsia grave

A pré-eclâmpsia grave exige hospitalização. Indica-se o parto se a idade gestacional for de 34 semanas ou mais; se a maturidade pulmonar do feto for confirmada ou se houver evidências de deterioração do estado materno ou fetal. Pode-se obter um controle agudo da pressão arterial com hidralazina, labetalol ou nifedipina. O tratamento com medicamentos anti-hipertensivos tem por objetivo obter uma pressão arterial sistólica abaixo de 160 mmHg e uma pressão diastólica abaixo de 105 mmHg. O controle excessivamente agressivo da pressão arterial pode comprometer a perfusão materna do espaço intervilo e afetar adversamente a oxigenação fetal. A hidralazina é um vasodilatador periférico que pode ser administrado em doses de 5 a 10 mg por via intravenosa (IV). O início de ação é de 10 a 20 minutos, e a dose pode ser repetida em 20 a 30 minutos, se necessário. O labetalol pode ser administrado em doses de 5 a 20 mg por injeção IV lenta. A dose pode ser repetida em 10 a 20 minutos. A nifedipina é um bloqueador dos canais de cálcio que pode ser usado em doses de 5 a 10 mg por via oral. A via de administração sublingual não deve ser utilizada. A dose pode ser repetida em 20 a 30 minutos, se necessário.

O manejo da pré-eclâmpsia grave antes de 34 semanas é controverso. Em algumas situações, efetua-se o parto, independentemente da maturidade fetal. Em outras, o parto é adiado por um período limitado de tempo para possibilitar a administração de corticosteroides. Quatro estudos clínicos controlados e randomizados de grande porte, comparando o sulfato de magnésio com outros métodos de tratamento para prevenção das convulsões em mulheres com pré-eclâmpsia grave, demonstraram que o sulfato de magnésio está associado a uma taxa significativamente mais baixa de eclâmpsia do que a ausência de tratamento ou o uso de nimodipino. Lucas e colaboradores não observaram nenhuma convulsão entre 1.049 mulheres com pré-eclâmpsia

que receberam profilaxia com sulfato de magnésio. Todavia, podem ocorrer convulsões tônico-clônicas apesar do tratamento com sulfato de magnésio. O sulfato de magnésio é iniciado, o estado fetal é monitorado continuamente, e são usados agentes anti-hipertensivos, quando necessário, para manter uma pressão arterial sistólica abaixo de 160 mmHg e uma pressão arterial diastólica abaixo de 105 mmHg. Entre 33 e 35 semanas, deve-se considerar a amniocentese para avaliar a maturidade pulmonar. Se for confirmada a maturidade, indica-se o parto imediato. Se os pulmões estiverem imaturos, são administrados corticosteroides, e, se possível, o parto é adiado por 24 a 48 horas. Entre 24 e 34 semanas, institui-se o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, quando indicado, são administrados corticosteroides, e efetua-se um aconselhamento materno extenso para esclarecer os riscos e os benefícios de prolongar a gestação. Uma consulta com neonatologista é útil para definir os riscos neonatais específicos da idade gestacional e o peso fetal estimado. A duração do manejo expectante é determinada em uma base individual, considerando o desejo materno, o peso fetal estimado, a idade gestacional e o estado materno e fetal. O manejo expectante está contraindicado na presença de comprometimento fetal, hipertensão não controlável, eclâmpsia, CIVD, síndrome HELLP, edema cerebral, edema pulmonar ou evidências de hemorragia cerebral ou hepática. Quando a pré-eclâmpsia grave é diagnosticada antes de 24 semanas de gestação, a probabilidade de um desfecho favorável é pequena. O aconselhamento minucioso deve analisar de modo realista os riscos e os benefícios antecipados do manejo expectante e deve incluir a opção de término da gravidez. Se uma paciente apropriadamente informada recusar a opção de término da gravidez, o manejo expectante deve prosseguir, conforme descrito anteriormente.

C. Manejo intraparto da pré-eclâmpsia

Em mulheres com pré-eclâmpsia sem contraindicações para o trabalho de parto, a abordagem preferida consiste no parto vaginal. São utilizados agentes para amadurecimento cervical e ocitocina, se necessário. Se o sulfato de magnésio for utilizado para profilaxia das convulsões, é administrado em uma dose de ataque IV de 4 a 6 g durante 20 a 60 minutos, seguida de dose de manutenção de 1 a 2 g/h. O débito urinário e o nível sérico de creatinina são monitorados, e a dose de magnésio é ajustada de acordo para evitar o desenvolvimento de hipermagnesemia. Os reflexos patelares e a frequência respiratória devem ser avaliados com frequência. Na presença de reflexos patelares, os níveis séricos de magnésio são, em geral, desnecessários. Os níveis terapêuticos de magnésio variam de 4 a 8 mg/dL. Observa-se uma perda dos reflexos patelares com níveis de magnésio de 10 mg/dL ou mais, pode ocorrer paralisia respiratória com níveis de 15 mg/dL ou mais, e é possível a ocorrência de parada cardíaca com níveis superiores a 25 mg/dL. Deve-se dispor de gliconato de cálcio (10 mL de uma solução a 10%) em caso de hipermagnesemia. Para evitar o edema pulmonar, os líquidos IV totais não devem ultrapassar 100 mL/h. O controle da dor é obtido com anestesia regional ou com analgésicos narcóticos intramusculares ou IV. A monitoração hemodinâmica invasiva é reservada para o edema pulmonar refratário, a síndrome de angústia respiratória do adulto ou a oligúria que não responde ao estímulo com líquidos.

Se houver necessidade de cesariana, deve-se dispor de plaquetas para uma possível transfusão em pacientes com contagens plaquetárias inferiores a 50.000/mm³. O uso de outros hemoderivados é orientado pelos achados clínicos e laboratoriais.

D. Manejo da eclâmpsia

Na maioria dos casos, as convulsões da eclâmpsia são autolimitadas, com duração de 1-2 minutos. As principais prioridades são as de assegurar a desobstrução das vias respiratórias e impedir a lesão e aspiração do conteúdo gástrico. O diazepam ou o lorazepam só devem ser usados se as convulsões forem sustentadas. Quase todas as convulsões tônico-clônicas são acompanhadas de desaceleração prolongada da frequência cardíaca fetal, que desaparece após o término da convulsão. Uma vez estabilizada a paciente, indica-se o parto. Se possível, deve-se propiciar um período de 10 a 20 minutos de reanimação *in utero* antes do parto. As convulsões por si só não constituem uma indicação para cesariana. Entretanto, se o parto vaginal não for possível dentro de um período razoável de tempo, efetua-se a cesariana na maioria dos casos. Diversos estudos sugerem que o sulfato de magnésio é superior à fenitoína, diazepam e a um coquetel lítico na prevenção das convulsões recorrentes em mulheres com eclâmpsia.

Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Magpie Trial Collaboration Group: Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trial: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-1890. PMID 12057549.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 33. *Obstet Gynecol* 2002;99:159. PMID 16175681.

Belfort M, Anthony J, Saade G. The Nimodipine Study Group: A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of preeclampsia. *N Engl J Med* 2003;348:304-311. PMID 12540643.

Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Units. *N Engl J Med* 1998;338:701-705. PMID: 9494145.

CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: A randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;343:619-629. PMID: 7906809.

Chambers JC, Fusi L, Malik IS, et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;285:1607. PMID 11268269.

Duley L. Pre-eclampsia and hypertension. *Clin Evid* 2002;7:1296. PMID 12230748.

Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smith DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000025. PMID 12804383.

Duley L, Henderson-Smith DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004659. PMID 14974075.

Esplin MS, Faurett MB, Fraser A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344:867. PMID 11259719.

Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001059. PMID: 20687064.

Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin JN Jr. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1332. PMID 11408849.

Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts in the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002;287:3183. PMID 12076198.

Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672. PMID 14764923.

Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:217-220. PMID 12576241.

Lucas MF, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:201-205. PMID: 7791836.

O'Brien JM, Milligan DA, Barton JR. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:921. PMID 11035338.

Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213-1218. PMID: 8413387.

CONCLUSÃO

Os distúrbios hipertensivos da gravidez estão entre as causas mais comuns de desfechos materno e perinatal adversos. Esses distúrbios podem ser considerados como um espectro de doença, incluindo desde a hipertensão crônica isolada até a pré-eclâmpsia-eclâmpsia. A hipertensão crônica leve ou moderada isolada parece ter pouco efeito sobre o desfecho da gravidez. As taxas de morbidade e de mortalidade são maiores entre pacientes com pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia.

O manejo apropriado da hipertensão crônica recém diagnosticada consiste em uma pesquisa completa à procura de uma causa subjacente. É necessária uma observação materna e fetal rigorosa, e deve-se manter um alto índice de suspeita quanto ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia sobreposta.

O manejo da pré-eclâmpsia é influenciado por muitos fatores, incluindo gravidade da doença, idade gestacional e condição fetal. O manejo ótimo requer um reconhecimento da complexidade da doença e uma familiarização com suas manifestações em múltiplos sistemas orgânicos. Os riscos e benefícios maternos e fetais devem ser avaliados minuciosamente. Devem-se formular planos de tratamento individualizados, que devem ser discutidos com a paciente. A paciente deve ser incentivada a participar nas principais decisões relativas à sua assistência. Nos casos atípicos, devem-se considerar diagnósticos alternativos.

Distúrbios cardíacos e pulmonares na gravidez

Afshan B. Hameed, MD, FACC
Martin N. Montoro, MD

27

DISTÚRBIOS CARDÍACOS NA GRAVIDEZ

MUDANÇAS CARDIOVASCULARES NA GRAVIDEZ NORMAL

As adaptações hemodinâmicas da gravidez são ajustadas para aumentar o fluxo sanguíneo à unidade fetoplacentária em desenvolvimento. Estas alterações podem pressionar o sistema cardiovascular materno, levando a sinais e sintomas similares àqueles observados na doença cardíaca. As mulheres com doença cardiovascular preexistente estão particularmente em risco, uma vez que podem exibir deterioração clínica acentuada durante o curso da gravidez.

O volume sanguíneo começa a aumentar já com 6 semanas de gestação e continua a subir até a metade da gestação. O aumento mediado por hormônios no volume plasmático é desproporcionalmente mais alto do que o eritrocitário, resultando na assim chamada anemia fisiológica da gravidez. O débito cardíaco (DC) é aumentado em 50% acima do estado de não gravidez como um produto do aumento sistólico, junto com um aumento na frequência cardíaca de 10-20 batimentos/min. O DC atinge o pico no meio do segundo trimestre e atinge um platô depois disso. A contratilidade miocárdica melhora, o tamanho das câmaras atrial esquerda e ventricular esquerda aumenta e a resistência vascular periférica cai (efeitos de progesterona, prostaglandinas circulantes, peptídeos atriais natriuréticos, óxido nítrico endotelial e do leito vascular de baixa resistência da placenta). A pressão arterial sistêmica diminui durante o primeiro trimestre, permanece estável durante o segundo trimestre e retorna aos níveis pré-gestacionais antes do termo. A redução na pressão diastólica é mais acentuada do que a redução na pressão sistólica, levando a uma pressão de pulso ampla. A síndrome de hipotensão supina ou útero-cava pode ocorrer em 0,5-11% das gestações e está relacionada à oclusão aguda da veia cava inferior pelo útero grávido na posição supina; ela é caracterizada por diminuições significativas na pressão arterial e na frequência cardíaca. Isto contrasta com a taquicardia observada com a hipotensão no estado de não gravidez. As pacientes geralmente se queixam de vertigens, náusea, tontura e síncope em casos extremos.

Os sintomas são aliviados mudando para uma posição de decúbito lateral esquerdo.

As mudanças hemodinâmicas durante o trabalho de parto e parto estão em parte relacionadas com medo, ansiedade e dor sentidas pela paciente nesse estágio. Além disso, as contrações uterinas deslocam 300-500 mL de sangue em cada contração, aumentando mais o DC. O consumo de oxigênio aumenta três vezes. Essas mudanças no DC são menos acentuadas se a paciente permanecer na posição supina com inclinação para a esquerda e receber analgesia adequada. Imediatamente após o parto, o alívio da compressão da veia cava associado com a autotransfusão do útero em contração produz um aumento adicional no DC. Isso pode levar à descompensação cardíaca no período pós-parto imediato. A maioria dessas mudanças fisiológicas revertem para níveis pré-gestacionais por volta de 2 semanas após o parto.

DOENÇA CARDÍACA

A doença cardíaca está superando outras causas de mortalidade materna nos últimos anos. A doença cardíaca complica aproximadamente 1% de todas as gestações. As gestantes com sintomas significativos de esforço, como as pacientes nas classes funcionais III e IV da New York Heart Association (NYHA) (Quadro 27-1), têm altas taxas de eventos e podem sucumbir a complicações da doença cardíaca, como insuficiência cardíaca, arritmias e acidente vascular cerebral (AVC). As pacientes com lesões estenóticas (p. ex., estenose mitral ou aórtica) e sintomas basais mínimos (classe I ou II da NYHA) podem deteriorar rapidamente.

À medida que uma proporção maior da população pediátrica está sobrevivendo à correção cirúrgica de anomalias congênitas, muitas crianças estão atingindo a idade adulta e subsequentemente engravidando. As gestantes com doença cardíaca congênita agora ultrapassam aquelas com doença cardíaca reumática na maioria dos países em desenvolvimento. As condições adquiridas como a doença cardíaca isquêmica também não são incomuns hoje, visto que as mulheres estão retardando os planos de engravidar para a terceira e quarta décadas de vida. Uma vez que a população geral se torna mais suscetível a diabetes melito, obesidade mórbida e hipertensão, espera-se encontros mais frequentes com a doença cardíaca isquêmica nas gestantes.

Quadro 27-1 Classificação funcional de doença cardíaca da New York Heart Association

Classe I	Sem sinais ou sintomas (dor no peito ou falta de ar)
Classe II	Sem sintomas em repouso, ligeira limitação com a atividade de leve a moderada (caminhar > 2 quarteirões)
Classe III	Sem sintomas em repouso, limitação acentuada com a atividade um pouco menor que o normal (caminhar < 2 quarteirões)
Classe IV	Sintomas em repouso

AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DURANTE A GRAVIDEZ

A maioria das mulheres com doença cardíaca tem gestações bem-sucedidas, mas a complacência no diagnóstico e no manejo das gestantes pode ter consequências diretas para a mãe e o feto. Portanto, é essencial avaliar cada gestante com doença cardíaca para seu risco de desfechos adversos durante a gravidez, trabalho de parto, parto e pós-parto. Em geral, todas essas mulheres devem ser encaminhadas a um centro de cuidado terciário para um manejo multidisciplinar feito por obstetra, cardiologista, geneticista clínico e neonatologista.

► Aconselhamento pré-concepcional

O cuidado das mulheres com doença cardíaca deveria de modo ideal, iniciar com o aconselhamento pré-concepcional. Certas condições podem precisar de tratamento antes da mulher tentar engravidar. As condições cardíacas associadas com alta mortalidade materna incluem hipertensão pulmonar (primária

Quadro 27-2 Gravidez de alto risco em mulheres com doença cardíaca

Etiologia	Doença
Falha ao bombear	Miocardiopatia grave
Estreitamento de valva sintomático	EM, EA, EP
Doença cardíaca cianótica	Tetralogia de Fallot, transposição das grandes artérias
Ruptura aórtica	Síndrome de Marfan com aorta dilatada
Prótese artificial	Valvas cardíacas mecânicas
Pressões da artéria pulmonar elevadas	Síndrome de Eisenmenger, hipertensão pulmonar primária, doença vascular pulmonar

EA, estenose aórtica; EM, estenose mitral; EP, estenose pulmonar.

e secundária), miocardiopatia periparto e outras com fração de ejeção reduzida, síndrome de Marfan com alargamento da raiz aórtica e coarctação complicada da aorta (Quadro 27-2). Essas pacientes devem ser orientadas contra a gravidez e aconselhadas a terminar a gravidez em uma idade gestacional adequada. Em geral, as estenoses da valva são problemáticas na gravidez e as lesões regurgitadoras são relativamente bem toleradas. Os princípios de manejo nas gestantes são similares àqueles do estado de não gravidez. O aconselhamento pré-concepcional permite o momento ideal para a concepção, conclusão de todos os procedimentos diagnósticos antecipadamente (especialmente aqueles envolvendo exposição à radioterapia), interrupção de fármacos teratogênicos e programação da cirurgia corretiva/paliativa antes da gravidez.

A avaliação inicial deve incluir uma história médica cuidadosa, um exame físico detalhado e um teste diagnóstico não invasivo. Os achados comuns na gravidez normal são listados no Quadro 27-3. Siu e colaboradores identificaram os seguintes indicadores prognósticos para prever eventos cardíacos na gravidez (i.e., insuficiência cardíaca, arritmia, AVC, morte):

Quadro 27-3 Achados comuns na gravidez normal

Sintomas	Fadiga, capacidade de exercitar-se diminuída Vertigem, síncope Palpitações Dispneia, ortopneia
Exame físico	Veias do pescoço distendidas Intensidade aumentada de B ₁ , desdobramento exagerado Desdobramento de B ₂ exagerado Sopros mesossistólicos, suaves, do tipo ejeção (borda esternal esquerda inferior ou sobre a área pulmonar) Terceira bulha cardíaca Sopros contínuos (frêmito venoso cervical, sopro mamário) Impulso ventricular esquerdo deslocado, rápido, difuso Impulso ventricular direito palpável
Eletrocardiograma	Desvio do eixo QRS Q pequeno e P invertido na derivação III (abolido pela inspiração) Taquicardia sinusal, maior incidência de arritmias
Radiografia torácica	Posição horizontal do coração Marcas pulmonares aumentadas
Ecocardiografia	Dimensões ventriculares esquerda sistólica e diastólica levemente aumentadas Aumento moderado no tamanho do átrio direito, ventrículo direito e átrio esquerdo Regurgitação funcional pulmonar, tricúspide e mitral

1. Classe funcional \geq II da New York Heart Association (NYHA) (ou cianose).
2. Obstrução da saída do coração esquerdo.
3. Evento cardíaco anterior (insuficiência cardíaca, arritmia, AVC).
4. Fração de ejeção $< 40\%$.

O risco de um evento cardíaco com indicadores prognósticos de 0, 1 e > 1 foi estimado como de 5%, 27% e 75%, respectivamente.

A maioria das gestantes sofre uma redução na tolerância ao exercício e cansa com facilidade. Isso pode ser agravado pelo peso ganho durante a gestação e pela anemia fisiológica da gravidez. Episódios de síncope ou vertigens podem ocorrer devido à compressão mecânica da veia cava inferior pelo útero gravídico, levando ao retorno venoso insatisfatório para o coração, especialmente no terceiro trimestre. Outras queixas frequentes incluem hiperventilação e ortopneia (da pressão mecânica do útero aumentado sobre o diafragma). As palpitações são comuns e provavelmente estão relacionadas com a circulação hiperdinâmica da gravidez em vez da arritmia, na maioria dos casos. Os sinais e sintomas de doença cardiovascular são listados no Quadro 27-4.

A hiperventilação é um fenômeno comum na gravidez e está provavelmente relacionada ao efeito da progesterona sobre o centro respiratório. É importante diferenciar hiperventilação de dispneia, que é um achado comum na insuficiência cardíaca congestiva. Estertores basais são comumente ouvidos na gravidez normal e resultam da atelectasia que se desenvolve proveniente da compressão basal dos pulmões devida ao aumento uterino e ao subsequente aumento na pressão intra-abdominal.

O exame físico deve ser focado nas anormalidades faciais, digitais ou esqueléticas que sugerem a presença de anomalias congênitas. Deve-se observar baqueteamento, cianose ou palidez. A primeira bulha cardíaca em geral é amplamente desdobrada (que pode ser mal interpretada como uma quarta bulha cardíaca). Uma primeira bulha cardíaca ruidosa sugere estenose mitral (EM), ao passo que uma primeira bulha cardíaca de baixa intensidade indica bloqueio cardíaco de primeiro grau. Uma segunda bulha cardíaca amplamente desdobrada ocorre juntamente com a comunicação interatrial (CIA), enquanto um sopro paradoxalmente desdobrado ocorre na hipertrofia ventricular esquerda grave ou no bloqueio completo do ramo esquerdo. Uma terceira bulha cardíaca é normal na gravidez. Uma quarta bulha cardíaca, clique de ejeção, estalido de abertura ou clique sistólico médio a tardio sugere doença cardíaca. Os sopros sistólicos funcionais podem ser ouvidos na maioria das gestantes e podem resultar da circulação hiperkinética da gravidez. Estes sopros são mesossistólicos e são mais bem ouvidos na borda esternal esquerda inferior e sobre as áreas pulmonares. Os sopros benignos contínuos, como o frêmito venoso cervical e o sopro mamário, também resultam do aumento de fluxo secundário às mudanças hemodinâmicas da gravidez. O frêmito venoso é mais bem ouvido sobre a fossa supraclavicular direita, e o sopro mamário é mais bem auscultado sobre a mama no final da gestação. Os sopros diastólicos ouvidos durante a gravidez requerem investigação adicional por ecocardiografia e ultrassonografia com Doppler.

Quadro 27-4 Sinais e sintomas indicativos de doença cardiovascular significativa

Sintomas	Falta de ar progressivamente pior Tosse com escarro róseo espumoso Dispneia paroxística noturna Dor no peito ao exercitar-se Síncope precedida de palpitações no esforço Hemoptise
Exame físico	Pulsações venosas anormais B ₁ raramente audível B ₂ simples ou B ₂ paradoxalmente desdobrada Sopros sistólicos ruidosos, qualquer sopro diastólico Cliques de ejeção, cliques sistólicos tardios, estalidos de abertura Atrito Asma ventricular direita ou esquerda sustentada Cianose ou baqueteamento
Eletrocardiograma	Arritmias significativas Bloqueios cardíacos
Radiografia torácica	Cardiomegalia Edema pulmonar

► Testes diagnósticos

A. Eletrocardiograma

O eixo QRS na gravidez normal geralmente está dentro dos limites normais, mas pode mudar para a extrema direita ou esquerda desse intervalo. Uma onda Q pequena e uma onda P invertida na derivação III são abolidas pela inspiração profunda. Maior amplitude de onda R pode ser vista nas derivações V₁ e V₂. As incidências de taquicardia sinusal e de batimentos atriais/ventriculares prematuros, bem como a suscetibilidade a arritmias ventriculares e supraventriculares paroxísticas, estão aumentadas.

B. Radiografia torácica

A exposição à radioterapia de uma radiografia torácica rotineira é mínima; contudo, os filmes de raio X torácicos não devem ser obtidos casualmente na gravidez. O raio X de tórax pode ser feito para indicações adequadas com proteção de chumbo para abdome e pelve. Os achados nos filmes torácicos podem imitar as condições anormais de doença. O reforço da borda cardíaca esquerda devido ao aumento da artéria pulmonar principal pode ser observado. O coração é mais horizontal e as marcas pulmonares são mais proeminentes devido à redistribuição secundária à pressão venosa pulmonar aumentada.

C. Ecocardiografia

Pequenos derrames pericárdicos são comuns nas gestantes no final da gravidez. A dilatação dos anéis mitral, tricúspide e pulmonar e o aumento de todas as câmaras cardíacas são observados. Regurgitação fisiológica leve destas valvas é observada. A ecocardiografia transtorácica pode ser usada com segurança na mãe e no feto para excluir doença cardíaca congênita, dilatação ventricular e doença da raiz aórtica. A ultrassonografia com Doppler pode avaliar a significância das lesões valvulares, estimar as pressões pulmonares e excluir desvios intracardíacos. A ecocardiografia transesofágica pode melhorar a visualização das estruturas cardíacas posteriormente situadas, como o átrio esquerdo e a valva mitral.

D. Teste ergométrico

O teste ergométrico geralmente é indicado para a avaliação pré-concepcional para estimativa da reserva miocárdica, a fim de determinar se uma mulher pode levar com segurança uma gravidez até o termo. Alguns protocolos de exercício de nível baixo foram desenvolvidos para implementação durante a gravidez para avaliar a doença cardíaca isquêmica. Esses protocolos permitem que a frequência cardíaca vá até apenas 70% da frequência cardíaca estimada para a idade e são considerados seguros na primeira metade da gravidez.

E. Cateterização cardíaca

A cateterização da artéria pulmonar sem fluoroscopia, à beira do leito, é um procedimento relativamente seguro e permite o monitoramento hemodinâmico durante o trabalho de parto e o parto em pacientes selecionadas. A cateterização cardíaca esquerda ou direita sob fluoroscopia deve ser realizada apenas quando absolutamente essencial (p. ex., para a intervenção coronária percutânea ou valvoplastia por balão). Todo o esforço deve ser feito para proteger as áreas abdominal e pélvica e para evitar a exposição do feto à radioterapia.

DOENÇA VALVAR CARDÍACA

1. Estenose mitral



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A estenose mitral (EM) é a lesão valvar mais comum observada na gravidez.
- ▶ Ela é caracterizada pelo estreitamento da abertura dentro da valva mitral.

▶ Patogênese

A estenose mitral pode ser congênita ou devida a doença cardíaca reumática, endocardite de Libman-Sacks no lúpus, ou síndrome de Lutembacher (EM associada a um defeito septal

atrial). A doença cardíaca reumática se desenvolve após uma infecção por estreptococo β -hemolítico do grupo A da via aérea superior. Apesar de sua incidência nos países em desenvolvimento ter diminuído como resultado do uso prevalente de antibióticos, a doença valvar reumática ainda aflige uma grande maioria das mulheres em idade reprodutiva na Ásia, América Central e América do Sul.

▶ Achados clínicos

Os achados característicos incluem uma elevação do ventrículo direito, uma primeira bulha cardíaca ruidosa (B_1), um componente pulmonar acentuado da segunda bulha cardíaca (P_2), um estalido de abertura e um ruflar diastólico de baixa frequência no ápice da acentuação pré-sistólica (se a paciente estiver no ritmo sinusal). O sopro é mais bem ouvido com a campânula do estetoscópio na posição de decúbito lateral esquerda. O eletrocardiograma é muitas vezes normal, mas pode indicar aumento atrial esquerdo, desvio do eixo para a direita ou mesmo hipertrofia ventricular direita. A ecocardiografia é diagnóstica.

▶ Complicações

A pressão atrial esquerda aumentada pode predispor a paciente a arritmias atriais (i.e., fibrilação atrial). Esta fibrilação atrial de início recente pode precipitar a descompensação aguda mesmo no cenário da EM de leve à moderada, devido à aceleração da frequência ventricular que diminui o período de enchimento diastólico e assim aumenta a pressão venosa pulmonar. A paciente cardíaca gestante também corre risco de desenvolver complicações tromboembólicas no cenário do estado de hipercoagulabilidade existente, bem como na estase venosa das pernas.

▶ Tratamento

Os objetivos são prevenir/tratar a taquicardia e a fibrilação atrial, evitar a sobrecarga hídrica e aliviar a dor e a ansiedade. Betabloqueadores, diuréticos e ocasionalmente digitálicos e anticoagulantes podem ser necessários para tratar a insuficiência congestiva e as arritmias atriais. As pacientes com fibrilação atrial crônica devem ser anticoaguladas com heparina subcutânea. Anemia, infecção e tireotoxicose devem ser corrigidas. As grandes flutuações na hemodinâmica devidas à agregação venosa nas pernas devem ser prevenidas com o uso de meias de suporte elásticas, especialmente no final da gravidez. O manejo clínico permanece a terapia de primeira linha em pacientes com EM. Nas pacientes com EM grave, a valvotomia mitral pode ser realizada para o alívio dos sintomas antes da gravidez. A valvoplastia por balão se tornou o procedimento preferido, menos invasivo, especialmente para pacientes com uma valva flexível, com excelentes resultados. A substituição da valva mitral é considerada o último recurso devido à alta morbidade materna e às taxas de perda fetal e deve ser adiada até após a gravidez, se possível.

As pacientes com EM devem ter parto vaginal a termo, a menos que a cesariana seja indicada por razões obstétricas. A anestesia epidural com narcóticos é a opção preferida para o parto. Outras considerações incluem manutenção do equilíbrio

hídrico meticoloso, administração de oxigênio e a posição em decúbito lateral esquerdo durante o trabalho de parto. O segundo estágio do trabalho de parto pode ser encurtado com o uso de fórceps de alívio. O monitoramento hemodinâmico cuidadoso durante o trabalho de parto e o parto é indicado nas pacientes com circulação comprometida. Os uterotônicos pós-parto devem ser administrados com cuidado e a perda sanguínea deve ser cuidadosamente monitorada. A redistribuição de líquido do espaço intersticial para o intravascular imediatamente no pós-parto pode precipitar o edema pulmonar nessas pacientes.

► Prognóstico

O risco de desenvolver insuficiência cardíaca aumenta progressivamente durante toda a gravidez e no período periparto. O trabalho de parto impõe uma carga adicional, e a insuficiência congestiva pode se desenvolver pela primeira vez durante o trabalho de parto em uma paciente previamente bem-controlada com EM. A taxa de mortalidade global nas mulheres com doença da valva mitral reumática é de 1%, em geral, e atinge 3-4% nas mulheres com das classes III e IV de gravidade.

2. Regurgitação mitral



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A regurgitação mitral é caracterizada pela valva mitral que não se fecha de maneira adequada durante a sístole, levando ao vazamento sanguíneo do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo.

► Patogênese

A regurgitação mitral (RM) é uma das lesões valvares mais comuns vistas da idade adulta. A causa mais comum de RM é o prolapso da valva mitral, que é observado em aproximadamente 50% dos casos de RM. Com o prolapso da valva mitral, há uma degeneração mixomatosa da valva, que causa alongamento da valva e das cordas tendíneas. A RM também pode ser causada por doença cardíaca isquêmica, febre reumática e síndrome de Marfan.

► Achados clínicos

A regurgitação mitral é geralmente bem tolerada na gravidez. O achado característico ao exame físico é um longo sopro sistólico que termina com a segunda bulha cardíaca e é mais bem ouvido no ápice com radioterapia para a axila. Uma terceira bulha cardíaca associada está muitas vezes presente e um estalido de abertura pode estar presente com estenose da valva mitral associada.

► Complicações

A RM grave pode levar a aumento atrial esquerdo, fibrilação atrial e/ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

► Tratamento

Nenhum tratamento é indicado em uma paciente assintomática. Os sintomas estão geralmente relacionados à ICC e respondem bem a digitálicos, diuréticos e vasodilatadores. A anticoagulação deve ser usada para a fibrilação atrial.

3. Prolapso da valva mitral



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Prolapso de um ou ambos os folhetos da valva mitral para o átrio esquerdo durante a sístole.

► Patogênese

O prolapso da valva mitral (PVM) é uma lesão cardíaca congênita comum na população geral. Contudo, apenas 2-4% dos indivíduos afetados têm RM significativa. Esta condição pode ser herdada como um distúrbio dominante autossômico com penetrância incompleta. O PVM pode ser um achado idiopático; ele também pode ser observado em conjunto com outros distúrbios como a síndrome de Marfan, doença renal policística autossômica dominante, e síndrome de Ehlers-Danlos.

► Achados clínicos

No exame físico, as pacientes com PVM podem ter um clique mesossistólico e/ou um sopro mesossistólico ou sistólico tardio no ápice do ventrículo esquerdo. A ecocardiografia confirma os achados e pode também avaliar para RM.

► Tratamento

Todas as pacientes com uma história de PVM devem se submeter a uma avaliação clínica pré-gestacional detalhada e à ecocardiografia.

► Prognóstico

O PVM é geralmente bem tolerado na gravidez, a menos que associado com a RM grave, aumento atrial esquerdo, disfunção ventricular esquerda ou fibrilação atrial. A RM grave pode piorar durante a gravidez e as pacientes podem desenvolver aumento atrial progressivo, fibrilação atrial e declínio clínico. Pacientes selecionadas devem ser encaminhadas para o reparo da valva mitral antes da gravidez.

4. Estenose aórtica



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Estreitamento da área dentro da valva aórtica.

► Patogênese

Nos anos reprodutivos, a causa mais comum de estenose aórtica (EA) é a valva aórtica bicúspide seguida por doença cardíaca reumática. A valva aórtica bicúspide pode estar associada com o aumento da raiz aórtica e é importante na avaliação e no aconselhamento pré-concepcional.

► Achados clínicos

Os sintomas comuns incluem dor no peito devido à perfusão coronariana diminuída, síncope devido à perfusão cerebral diminuída e insuficiência cardíaca congestiva devido à pressão atrial esquerda aumentada. O exame físico é significativo para pulso carotídeo diminuído e atrasado. O impulso apical ventricular esquerdo é geralmente deslocado e sustentado com um sopro de ejeção sistólica áspero que pode ser ouvido no segundo espaço intercostal direito. O eletrocardiograma pode demonstrar hipertrofia ventricular esquerda e aumento atrial esquerdo.

► Complicações

A gravidez é contraindicada se a paciente tiver EA grave sem sintomas, história de EA sintomática ou história de insuficiência cardíaca, síncope ou parada cardíaca. A EA causa um DC fixo, perfusão coronariana e cerebral diminuídas e um aumento na pressão atrial esquerda. As mudanças hemodinâmicas da gravidez colocam essas pacientes em um elevado risco.

► Tratamento

As pacientes com EA de leve à moderada que são assintomáticas devem ser aconselhadas a restringir sua atividade física e podem ser manejadas de modo expectante durante a gravidez. As pacientes com EA grave devem seriamente ser consideradas para alívio mecânico de sua obstrução. A valvoplastia por balão aórtico pode ser executada antes da gravidez ou após 20 semanas de gestação, se a anatomia valvar for favorável. A substituição da valva aórtica é considerada o último recurso e está associada com perda fetal e morbidade materna significativas.

OUTRAS LESÕES VALVULARES CARDÍACAS

1. Regurgitação aórtica

As pacientes com insuficiência aórtica toleram bem a gravidez, porque a queda nas resistências periféricas favorece o fluxo sanguíneo contínuo e diminui a fração regurgitante.

2. Estenose pulmonar

A estenose pulmonar isolada é bem tolerada na gravidez. Desfechos materno e fetal favoráveis têm sido relatados na ausência de insuficiência ventricular direita. Os gradientes de pressão transvalvulares superiores a 60 mmHg podem garantir o alívio da obstrução. A insuficiência ventricular direita ou as arritmias podem ser observadas.

LESÕES CARDÍACAS CONGÊNITAS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- As lesões cardíacas congênitas são malformações estruturais do coração presentes ao nascimento que se desenvolveram durante a vida fetal ou na transição perinatal.
- Com as melhoras no cuidado cardíaco, mais crianças que nasceram com malformações cardíacas estão atingindo a idade reprodutiva.
- As lesões cardíacas congênitas estão associadas com um aumento no risco de complicações fetais e maternas.

► Patogênese

Com os avanços no cuidado de crianças nascidas com malformações estruturais cardíacas durante o século XX, mais mulheres com defeitos cardíacos congênitos — reparados ou não reparados — estão atingindo a idade reprodutiva. Os defeitos cardíacos congênitos podem ser classificados como cianóticos ou acianóticos. A lesão cardíaca congênita acianótica mais comum é a da valva aórtica bicúspide. A presença de doença cardíaca cianótica congênita não é uma contraindicação absoluta à gravidez, mas aumenta o risco de perda fetal. A insuficiência cardíaca ocorre em 47% das pacientes com doença cardíaca cianótica *versus* 13% das com lesões acianóticas e a mortalidade materna se aproxima de 4-16% nas lesões não corrigidas.

As mulheres com defeitos cardíacos congênitos em geral correm risco aumentado de complicações maternas e fetais durante a gravidez. O risco absoluto de cada complicação varia de acordo com a lesão subjacente. As complicações maternas associadas com defeitos cardíacos congênitos nas gestantes incluem insuficiência cardíaca, arritmias, tromboembolismo, endocardite e hipertensão pulmonar.

As complicações fetais relacionadas à doença cardíaca são risco aumentado de aborto, natimortalidade, restrição de crescimento intrauterino e prematuridade e, em muitos casos, parto pré-termo iatrogênico por indicações maternas. Os fetos de mulheres com doença cardíaca congênita também correm risco aumentado de defeito cardíaco congênito. O risco de recorrência depende do tipo específico de defeito, mas, em geral, o risco é de aproximadamente 5-10%.

► Achados clínicos, tratamento e prognóstico

Os achados clínicos, o tratamento e o prognóstico variam de acordo com a lesão cardíaca subjacente. Os princípios gerais do manejo de mulheres com doença cardíaca congênita durante o período anteparto são acompanhamento de perto para sintomas maternos de descompensação durante a gravidez, acompanhamento fetal para evidência de perda gestacional ou restrição de crescimento intrauterino e ecocardiografia fetal (geralmente

realizadas com 20 semanas) para avaliar um defeito cardíaco congênito recorrente.

Em termos de manejo do trabalho de parto, as mulheres com defeitos reparados ou não reparados com função cardíaca normal podem entrar em trabalho de parto e dar à luz normalmente. Em muitos casos, contudo, as mulheres podem requerer um trabalho de parto e parto mais controlados com indução de trabalho de parto planejada e segundo estágio assistido com vácuo extrator ou fórceps. A cesariana é geralmente reservada para indicações obstétricas devido à perda sanguínea aumentada e ao risco aumentado de infecção pós-parto quando comparada com o parto vaginal. O manejo das gestações em mulheres com defeitos cardíacos específicos é abordado na sequência.

A. Coarctação da aorta

O local mais comum da coarctação é distal à artéria subclávia esquerda. A coarctação da aorta não operada raramente é encontrada na gravidez. As pacientes após o reparo da coarctação requerem uma cuidadosa avaliação pré-gestacional para excluir importantes sequelas ou resíduos cardiovasculares. Ela é uma rara causa de hipertensão secundária e pode estar associada com defeito do septo atrial (DSA) e defeito do septo ventricular (DSV), valva aórtica bicúspide, aneurisma de Berry do círculo de Willis e hipertensão. Um gradiente menor que 20 mmHg sobre a coarctação está associado com desfechos maternos e fetais favoráveis. As pacientes com coarctação correm risco de aneurisma aórtico, dissecação e ruptura, ICC, acidente cerebrovascular devido à hipertensão descontrolada ou ruptura de aneurisma intracraniano e endocardite bacteriana. A chave é evitar a hipotensão e a perda sanguínea excessiva no momento do parto.

B. Defeito do septo atrial

O defeito do septo atrial (DSA) é um dos defeitos cardíacos congênitos mais comuns observado nos adultos. A comunicação interatrial do tipo *secundum* é a mais comumente observada durante a gravidez, e a maioria destas pacientes têm gestações não complicadas. O DSA do tipo *primum* pode estar associado com fissura da valva mitral. A conexão venosa pulmonar anômala parcial está caracteristicamente associada com DSA tipo seio venoso. Há um risco adicional para hipertensão pulmonar e arritmias. O exame físico inclui sopro de ejeção sistólica na borda esternal esquerda e segunda bulha cardíaca desdobrada fixa ampla. O eletrocardiograma pode revelar bloqueio parcial do ramo direito, desvio do eixo para a direita, hipertrofia ventricular direita ou desvio do eixo para a esquerda em pacientes com defeitos do septo interatrial do tipo *primum*.

As pacientes com defeitos grandes são propensas a ICC, fibrilação atrial e embolia paradoxal. Deve-se considerar a anticoagulação profilática e o cuidado meticuloso das pernas no período periparto (meias de compressão, compressores de pernas) em pacientes com DSAs extensos para prevenir a embolização. A hipertensão arterial sistêmica pode levar a um aumento no *shunt* da esquerda para a direita, que pode levar à sobrecarga de volume pulmonar. A chave é evitar a sobrecarga de volume.

C. Defeito do septo ventricular

A maioria dos defeitos do septo ventricular (DSV) encontrados durante a gravidez foi reparada ou é clinicamente insignificante. O DSV é geralmente bem tolerado durante a gravidez. As pacientes com grandes defeitos correm risco de ICC, arritmias e hipertensão pulmonar. A hipertensão arterial sistêmica pode levar a um aumento no *shunt* da esquerda para a direita, que pode levar à sobrecarga de volume pulmonar a um DSA.

D. Persistência do canal arterial

A persistência do canal arterial (PCA) é uma lesão incomum encontrada na gravidez. A maioria das pacientes com PCA pequena tolera bem a gestação. Os sintomas são primariamente fadiga e dispneia. Os achados do exame físico incluem pressão de pulso ampliada e um sopro contínuo na área pulmonar. A PCA de tamanho moderado pode causar alargamento ventricular esquerdo e atrial esquerdo com sobrecarga de volume ventricular esquerda associada e insuficiência cardíaca. Essas pacientes correm risco de hipertensão pulmonar e inversão do *shunt* (direita para a esquerda) secundária a pressões pulmonares elevadas (síndrome de Eisenmenger). A hipertensão arterial sistêmica pode levar a um aumento no *shunt* da esquerda para a direita, o que pode levar à sobrecarga de volume pulmonar/ICC similar àquela observada na fisiologia da DSA e DSV.

E. Síndrome de Eisenmenger

A síndrome de Eisenmenger é a inversão do *shunt* da esquerda para a direita (DSA, DSV, PCA) devido à hipertensão pulmonar progressiva. O desvio da direita para a esquerda leva à dessaturação do oxigênio arterial sistêmico e à cianose central. O grau de cianose é determinado pela extensão da doença obstrutiva vascular pulmonar. A mortalidade materna se aproxima de 30-50% e a perda fetal pode ser tão alta quanto 75%. É uma das poucas condições nas quais a gravidez é contraindicada. Se a paciente é examinada pela primeira vez no início da gestação, ela deve ser fortemente aconselhada a interrompê-la. Vários vasodilatadores pulmonares têm sido utilizados com sucesso na gravidez para diminuir as pressões pulmonares, mas o prognóstico global permanece impiedoso. Nestas pacientes, as pressões pulmonares podem atingir níveis sistêmicos e, portanto, uma diminuição mínima da pressão arterial sistêmica pode causar desvio maciço da direita para a esquerda. Isto pode levar à piora da hipoxia, estabelecendo um ciclo vicioso de vasoconstrição pulmonar adicional, e pode resultar em rápida deterioração hemodinâmica. Portanto, a oximetria de pulso contínua e a administração de oxigênio, para manter as saturações de oxigênio acima de 90%, é benéfica. A anestesia endotraqueal geral ou epidural com narcóticos deve ser usada para evitar o risco de hipotensão sistêmica. Embora essas pacientes corram um alto risco de tromboembolismo devido à hipercoagulabilidade da gravidez e a policitemia, o benefício da anticoagulação não foi confirmado. As pacientes podem se submeter ao parto vaginal assistido se estiverem estáveis; a cesariana é reservada para indicações obstétricas e/ou para pacientes instáveis. As pacientes com a síndrome de Eisenmenger podem ter sérias complicações no período pós-parto e, portanto, a hospitalização prolongada é recomendada.

F. Tetralogia de Fallot

As pacientes com anormalidades conotrunciais, incluindo tetralogia de Fallot (TF), atresia pulmonar complexa ou *truncus arteriosus*, têm uma prevalência aumentada de microdeleção 22q11.2. Todas as pacientes adultas que consideram a gravidez ou a reprodução devem ser rastreadas para microdeleção 22q11.2, uma vez que isso tem um importante impacto sobre a chance de doença cardíaca congênita na prole, e deve ser oferecido aconselhamento genético pré-gestacional. A maioria das pacientes com TF já sofreu um reparo intracardiaco prévio, mas elas permanecem com risco aumentado de complicações maternas e fetais. Os indicadores de mau prognóstico em pacientes com TF são hematócrito > 65%, história de síncope, ICC, cardiomegalia, hipertrofia ventricular direita e saturações de oxigênio < 90%.

G. Síndrome de Marfan

A síndrome de Marfan é uma condição autossômica dominante que causa necrose cística da média da aorta e pode levar ao aneurisma dissecante na gravidez. Há um risco aumentado de ruptura, dissecação e complicações cardiovasculares se o diâmetro da raiz da aorta for maior do que 4 cm. As pacientes com dilatação da raiz aórtica igual ou maior que 4 cm devem ser aconselhadas a não engravidarem e, se já estiverem a interromperem. Beta-bloqueadores profiláticos devem ser considerados para retardar a progressão da dilatação da raiz aórtica na gravidez. Além das complicações cardiovasculares mais nefastas, foram registradas morbidades obstétricas, incluindo inversão uterina, hemorragia de pós-parto e perfuração retovaginal.

MIOCARDIOPATIA PERIPARTO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A miocardiopatia periparto é uma miocardiopatia dilatada de causa desconhecida.
- ▶ Ela é geralmente diagnosticada durante o final da gravidez ou nos 4-5 meses após o parto.
- ▶ Ela é diagnosticada com o achado de disfunção sistólica ventricular esquerda em uma mulher sem história de doença cardíaca.

▶ Patogênese

No presente, a etiologia da miocardiopatia periparto é incerta. Uma série de mecanismos fisiopatológicos foi proposta, incluindo inflamação, miocardite, uma resposta imunológica materna anormal a antígenos fetais e outros fatores ambientais. Uma causa única nítida, contudo, ainda não foi identificada.

▶ Achados clínicos

As pacientes geralmente se apresentam com dispneia, tosse, desconforto no peito ou fadiga. O diagnóstico é baseado nos seguintes critérios:

- Apresentação com insuficiência cardíaca durante o último mês de gestação ou dentro de 5 meses após o parto.
- Ausência de uma causa subjacente para a insuficiência cardíaca.
- Ausência de história de doença cardíaca antes da apresentação.
- Evidência de disfunção sistólica ventricular esquerda por uma fração de ejeção < 45% ou fração encurtada reduzida.

A ecocardiografia revela tipicamente uma redução na contratilidade cardíaca e dilatação do ventrículo esquerdo sem hipertrofia. Os níveis de peptídeo natriurético do tipo B seriados podem ser um marcador útil para acompanhamento durante a gravidez.

▶ Complicações

As pacientes com fração de ejeção menor que 35% correm risco de tromboembolismo; portanto, a anticoagulação profilática durante a gravidez e a anticoagulação total por 7-10 dias após o parto devem ser consideradas.

▶ Tratamento

Os pacientes com diagnóstico de miocardiopatia periparto devem ser liberados após a estabilização da mãe. Os princípios da terapia são similares àqueles da não gravidez, incluindo cuidado de suporte (consistindo em repouso no leito e restrição de líquido e sal) e terapia farmacológica. A terapia farmacológica inclui diuréticos, vasodilatadores e digitálicos com ou sem betabloqueadores. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina é contraindicado durante a gravidez.

▶ Prognóstico

A função cardíaca se normaliza em um período de 6 meses do parto em aproximadamente metade das pacientes com miocardiopatia periparto. Os desfechos de longo prazo de pacientes com história prévia de miocardiopatia periparto estão relacionados à recuperação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). As pacientes com FEVE recuperada têm um risco de 20% de desenvolver insuficiência cardíaca durante uma futura gravidez. Por outro lado, as pacientes com disfunção ventricular esquerda persistente têm um risco de 30% de insuficiência cardíaca congestiva e um risco de 17% de mortalidade materna em sua gestação subsequente. Há uma considerável controvérsia sobre a segurança de uma gravidez subsequente em pacientes com história de miocardiopatia periparto e normalização da função ventricular esquerda. É reconhecido que a função sistólica ventricular esquerda pode decair com a gravidez subsequente, mesmo em pacientes que tiveram normalização após uma gestação anterior. O aconselhamento pré-gestacional cuidadoso e a discussão dos riscos, incluindo o potencial para complicações fatais, devem ser realçados com a paciente e o parceiro antes de prosseguir com uma gestação subsequente.

GRAVIDEZ APÓS SUBSTITUIÇÃO DE VALVA CARDÍACA POR PRÓTESE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- As pacientes com prótese valvar cardíaca estão particularmente em risco durante a gravidez devido às dificuldades em manter os níveis adequados e consistentes de anticoagulação.

► Patogênese

Muitas mulheres com uma história de doença valvar cardíaca podem ter que se submeter à substituição da valva cardíaca por prótese antes da gravidez, seja com valvas mecânicas ou próteses biológicas. O uso de valva tecidual/prótese biológica previne a necessidade de anticoagulantes, mas a expectativa de duração das valvas de prótese biológica é de apenas 8-10 anos, e a anticoagulação pode ainda ser requerida se a paciente estiver em fibrilação atrial. Comparadas com as valvas mecânicas, a alta taxa de deterioração da valva de prótese biológica é primariamente determinada pela menor faixa etária (i.e., anos de idade fértil [29% vs. 82%]). Recentes estudos não relatam impacto da gravidez sobre a longevidade global da valva de prótese biológica. A maioria das gestantes tem, hoje, próteses mecânicas.

► Complicações

As mulheres com prótese valvar durante a gravidez correm o risco de uma série de complicações, incluindo insuficiência valvar, insuficiência cardíaca, tromboembolismo, sangramento relacionado à anticoagulação e infecção.

► Tratamento

O manejo das mulheres com valvas mecânicas envolve anticoagulação terapêutica cuidadosa. As opções incluem anticoagulação oral com varfarina, heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular. O uso de varfarina no primeiro trimestre da gravidez carrega o risco de teratogenicidade, à medida que ela atravessa a barreira placentária e pode afetar a cartilagem fetal e o desenvolvimento ósseo. A varfarina em doses menores que 5 mg/dia tem um risco significativamente mais baixo de complicações fetais. À medida que atravessa a barreira placentária, ela pode causar anticoagulação fetal com risco de sangramento intracraniano no momento do parto. Portanto, a varfarina não é o agente de preferência no final da gravidez e as pacientes geralmente a trocam em favor da heparina na 36ª semana de gestação. A heparina não fracionada e a heparina de baixo peso molecular não atravessam a barreira placentária e não impõem ameaça teratogênica ao feto. Os três esquemas para anticoagulação durante a gravidez são heparina durante toda a gestação, varfarina durante toda a gestação ou uma combinação de ambos os fármacos usando heparina durante o primeiro trimestre para minimizar o

possível efeito teratogênico da varfarina, trocando para varfarina no final do primeiro trimestre, então voltando para a heparina no final do terceiro trimestre em antecipação ao parto, de modo a minimizar a anticoagulação fetal. Há uma considerável controvérsia sobre a melhor abordagem à paciente que requer anticoagulação para uma valva cardíaca mecânica durante a gravidez. O risco para mãe *versus* o risco para feto deve ser discutido e cuidadosamente revisto. Deve-se enfatizar que independente do esquema de anticoagulação usado, o monitoramento e acompanhamento meticolosos são mandatórios.

RESUMO

A maioria das pacientes gestantes com doença cardíaca tem desfechos bem-sucedidos com o acompanhamento cuidadoso. As lesões estenóticas valvares colocam um alto risco à mãe e ao feto, ao passo que as lesões regurgitantes são bem toleradas pelas gestantes. Pacientes de alto risco devem ser aconselhadas a não engravidar e a interromperem a gravidez se já grávidas. Uma equipe de alto risco de obstetra, cardiologista e anestesiológista é recomendada para otimizar o desfecho materno e fetal.

Abbas AE, Lester SJ, Connolly H. Pregnancy and the cardiovascular system. *Int J Cardiol* 2005;98:179-189. PMID: 15686766.

Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis* 1998;7:672-707. PMID: 9870202.

Campuzano K, Roqué H, Bolnick A, Leo MV, Campbell WA. Bacterial endocarditis complicating pregnancy: Case report and systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:251-255. PMID: 12728325.

Hameed AB, Chan K, Ghamsary M, Elkayam U. Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. *Clin Cardiol* 2009;32:E60-E62. PMID: 19455566.

Friedrich E, Hameed A. Fluctuations in the antifactor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol* 2010;30:253-257. PMID: 19829297.

Hameed AB, Mehra A, Rahimtoola SH. The role of catheter balloon commissurotomy for severe mitral stenosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114:1336-1340. PMID: 19935039.

Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344:1567-1571. PMID: 11372007.

Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: Part II: Prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:403-410. PMID: 16053950.

Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: Part I: Native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:223-230. PMID: 16022946.

Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:893-899. PMID: 11693767.

Hung L, Rahimtoola SH. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation* 2003;107:1240-1246. PMID: 12628941.

Reimold SC, Rutherford JD. Clinical practice. Valvular heart disease in pregnancy. *N Engl J Med* 2003;349:52-59. PMID: 12840093.

Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515-521. PMID: 11479246.

Sutton SW, Duncan MA, Chase VA, Marce RJ, Meyers TP, Wood RE. Cardiopulmonary by-pass and mitral valve replacement during pregnancy. *Perfusion* 2005;20:359-368. PMID: 16363322.

DISTÚRBIOS PULMONARES NA GRAVIDEZ

PNEUMONITE ASPIRATIVA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A aspiração dos conteúdos gástricos pode ocorrer durante a gravidez, mais comumente durante o trabalho de parto ou após o parto.
- ▶ A aspiração pode levar à pneumonite, que pode ser fatal.

▶ Patogênese

Uma série de fatores na gravidez contribui para um aumento no risco de aspiração e pneumonite aspirativa. O risco de aspiração dos conteúdos gástricos está aumentado durante a gravidez devido a elevada pressão intra-abdominal, tônus do esfíncter gastroesofágico diminuído, esvaziamento gástrico atrasado e reflexos laríngeos diminuídos. A aspiração pode ser o resultado da regurgitação passiva ou do vômito ativo. A aspiração foi relatada como responsável por 30-50% das mortes maternas relacionadas a complicações anestésicas e, se ocorreu infecção bacteriana após a aspiração, geralmente após 24-72 horas, a taxa de mortalidade pode ser ainda mais alta. Devido a avanços no manejo obstétrico — e, em particular, anestésico — a incidência de pneumonite aspirativa e suas complicações tem sido consideravelmente reduzida. A pneumonite aspirativa também foi chamada de síndrome de Mendelson, nomeada após o médico que descreveu uma grande série de mulheres com esta complicação em associação com a aspiração no momento da intervenção operatória.

▶ Prevenção

Dado o alto risco associado com a pneumonite aspirativa, incluindo a possibilidade de morte materna, devem ser feitos todos os esforços possíveis para evitar esta condição potencialmente catastrófica. A anestesia geral é o principal fator de risco relacionado à aspiração, e o manejo eficiente da via aérea durante a indução e a intubação é extremamente importante.

A ingestão oral durante o trabalho de parto não é geralmente recomendada. As mulheres que se submetem à cesariana não devem receber nada por via oral por pelo menos 6-8 horas antes do procedimento. Todas as pacientes obstétricas anestesiadas devem ser intubadas. Os reflexos laríngeos geralmente irão

prevenir a aspiração enquanto as pacientes estão acordadas, mas estarão alterados nas pacientes que recebem sedação excessiva, nas que estão sob anestesia ou naquelas com convulsões. Dor, ansiedade, narcóticos e o próprio trabalho de parto podem causar esvaziamento gástrico retardado e pressão intragástrica aumentada. A diminuição do volume dos conteúdos gástricos para < 25 mL e a elevação do pH gástrico para > 2,5 irão reduzir o risco de lesão pulmonar se ocorrer aspiração. Alcalizadores sistêmicos claros, não particulados (p.ex., citrato de sódio-Bacitra ou Alka-Setzer) devem ser usados em vez de antiácidos particulados orais (p.ex., trissilicato de magnésio, Maalox, Riopan). Trinta mililitros de um antiácido claro devem ser rotineiramente administrados a todas as mulheres 30 minutos antes da indução anestésica.

A acidez gástrica também pode ser reduzida com bloqueadores do receptor da histamina-2 (H_2). Cimetidina e ranitidina foram relatados como seguros para o uso durante a gravidez. A metoclopramida pode aumentar o tônus do esfíncter esofágico inferior e melhorar o esvaziamento gástrico. Contudo, os antiácidos são preferíveis, particularmente em situações de emergência, porque são confiáveis e de ação rápida. Os bloqueadores da H_2 e metoclopramida não são recomendados para o uso rotineiro.

▶ Achados clínicos

O mecanismo patológico, as manifestações clínicas e o desfecho dependem do volume (≥ 25 mL), da acidez ($pH \leq 2,5$) e da composição (presença ou ausência de partículas sólidas) do aspirado. Pequenos volumes de um aspirado muito ácido serão altamente tóxicos, ao passo que volumes relativamente grandes de um aspirado tamponado podem ser relativamente bem tolerados. A aspiração de material particulado grande, sólido pode ocluir porções de brônquios maiores, resultando em hipoxia, hipertensão pulmonar e mesmo morte. Com partículas menores, a obstrução brônquica ocorre mais distalmente, resultando em atelectasia, hipoxia e inflamação da mucosa brônquica e angústia respiratória. Os sintomas imediatamente após a aspiração incluem dispneia, broncospasmo, cianose, taquicardia e mesmo parada respiratória. A paciente ficará hipóxica, hipercápnica e acidótica. Se a infecção prevalecer, ocorrerão febre e leucocitose 48-72 horas mais tarde. A localização das anormalidades no raio X de tórax dependerá da posição da paciente quando a aspiração ocorreu: a) nas bases pulmonares se ela estava ereta, b) nos lobos superiores ou no segmento superior dos lobos inferiores se ela estava na posição supina. Um quadro de edema pulmonar intersticial difuso ("white out") pode ser observado após a aspiração de grandes quantidades de material extremamente ácido.

▶ Tratamento

Se a aspiração ocorrer durante a anestesia, a intubação e a sucção imediatas devem ser feitas, seguidas por ventilação e adequada oxigenação. A pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) pode ajudar a expandir melhor áreas pulmonares em colapso cheias de líquido. A sucção com broncoscópio deve ser feita tão logo seja possível se o aspirado contiver partículas sólidas. Um raio X de tórax e as determinações de gasometria

seriadas devem ser feitos. Estas pacientes devem ser manejadas na unidade de cuidado intensivo. Se o pH do suco gástrico for maior que 3,0 e a paciente aparentar estar bem oxigenada, ela pode ser acompanhada de perto com filmes de raio X torácicos periódicos e determinações de gasometria. O quadro geralmente se resolve sem antibióticos em 48-72 horas, exceto quando ocorre a infecção. Portanto, os antibióticos não devem ser oferecidos rotineira ou empiricamente; eles devem ser administrados quando a evidência clínica e a cultura indicarem a presença de infecção bacteriana sobreposta. A flora bacteriana frequentemente é polimicrobiana, mas os anaeróbios da boca geralmente predominam e, portanto, a penicilina ou a clindamicina são os antibióticos recomendados com mais frequência. Não há concordância universal sobre o uso de corticosteroides.

Calthorpe N, Lewis M. Acid aspiration prophylaxis in labor: Survey of UK obstetric units. *Int J Obstet Anesth* 2004;14:300-304. PMID: 16154737.

De Souza DG, Doar LH, Metha SH, et al. Aspiration prophylaxis and rapid sequence induction for elective cesarean delivery: Time to reassess old dogma? *Anesth Analg* 2010;110:1503-1505. PMID: 20418311.

Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, et al. Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol* 2011;117:69-74. PMID: 21173646.

Mitka M. Experts, organizations debate whether women in labor can safely eat and drink. *JAMA* 2010;303:927-978. PMID: 20215600.

Paranjothy S, Griffiths JD, Broughton HK, et al. Interventions at cesarean sections for reducing risk of aspiration pneumonitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD004943. PMID: 20091567.

ASMA DURANTE A GRAVIDEZ



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A maioria das pacientes é diagnosticada com asma antes da gravidez e já está recebendo tratamento.
- ▶ Os sintomas sugestivos de asma incluem tosse, dispneia, aperto no peito e sibilância, em particular quando os episódios ocorrem eventualmente.
- ▶ Os estudos da função pulmonar são úteis para confirmar o diagnóstico e devem ser parte das investigações iniciais.

▶ Patogênese

A prevalência geral da asma parece estar aumentando. Recentes estudos relatam que a asma ocorre em até 9% da população geral norte-americana e em 3,7-8,4% das gestantes. Portanto, a asma se tornou um dos problemas médicos mais comuns complicando a gravidez. O aumento na prevalência é registrado no mundo todo, em particular nas áreas urbanas, e é geralmente atribuído à poluição industrial. Contudo, ocorrem variações geográficas acentuadas, e a extensão na qual a predisposição genética desempenha um papel está ainda sob investigação.

Desencadeadores comuns da asma incluem infecções respiratórias superiores (mais comumente virais); administração de betabloqueadores, ácido acetilsalicílico ou fármacos anti-inflamatórios não esteroides; sulfitos e outros conservantes alimentares; alérgenos como pólen, pelos de animais, ácaros ou mofo; tabagismo; refluxo gástrico e exercício ou outras causas de hiperventilação. O tabagismo e outros importantes poluentes ambientais estão especificamente associados com o dano fetal.

A asma de início na infância afeta com mais frequência os homens do que as mulheres. Em contrapartida, a asma de início na idade adulta ocorre supostamente com mais frequência nas mulheres. Em geral, a prevalência e a gravidade da asma são consistentemente relatadas como maiores nas mulheres do que nos homens. As mulheres também registram entradas mais frequentes nas salas de emergência e mais hospitalizações. Portanto, os hormônios sexuais são tidos como participantes nas diferenças observadas na ocorrência da asma, embora os exatos mecanismos não sejam completamente entendidos. A asma mostra variações durante o ciclo menstrual, com exacerbação pré-menstrual registrada com mais frequência. Os relatos de asma durante a menopausa são mais conflitantes, com alguns estudos observando melhora, mas outros relatando mais episódios de broncoespasmo após 6 meses de terapia de reposição hormonal.

Não se observou nenhum efeito consistente (piora ou melhora) durante a gravidez, embora um terço das mulheres com doença mais grave supostamente tenha piorado no final do segundo trimestre ou no início do terceiro trimestre. Os possíveis fatores que contribuem para a melhora incluem os níveis mais altos de cortisol (anti-inflamatório) e progesterona (relaxante do músculo liso), e, para a piora, a taxa mais alta (5-6 vezes) de sinusite e refluxo gastroesofágico durante a gravidez. Outros especulam que a gravidez não tem efeito sobre a asma e que as variações observadas são simplesmente parte da história natural da doença ou devidas à variação na adesão à medicação quando as mulheres descobrem que estão grávidas. Algumas seguem o tratamento e sua asma melhora e outras interrompem a medicação, temendo pelo feto, e sua doença piora. As respostas nas gestações subsequentes são um tanto mais consistentes e em 60% das mulheres tendem a ser similares às aquelas ocorridas durante a primeira gravidez.

▶ Achados clínicos

O diagnóstico de asma é geralmente feito com base clínica e sem muita dificuldade se uma história e um exame físico adequados forem obtidos. A maioria das pacientes é diagnosticada com asma antes da gravidez e já recebe tratamento. Os sintomas sugestivos de asma incluem tosse, dispneia, aperto no peito e sibilância, particularmente quando os episódios ocorrem eventualmente. Estudos da função pulmonar são úteis para confirmar o diagnóstico e devem ser parte da investigação inicial e vigilância da doença. A razão do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁)/capacidade vital forçada (CVF) será < 70% e a obstrução da via aérea pode ser invertida pela administração de preparações de beta-2 agonistas de curta ação.

A asma atualmente é classificada de acordo com a gravidade como (1) intermitente, (2) persistente leve, (3) persistente moderada e (4) persistente grave. Na asma intermitente, os sintomas

não ocorrem em uma frequência maior que duas vezes por semana e os sintomas noturnos não ocorrem mais que duas vezes por mês. O pico de fluxo expiratório (PFE) ou o VEF_1 é $> 80\%$ do normal, com variabilidade $< 20\%$. Na asma persistente leve, os sintomas ocorrem mais do que duas vezes por semana, porém não diariamente, e os sintomas noturnos ocorrem mais do que duas vezes por mês. O PFE ou VEF_1 ainda está em pelo menos 80% do normal, mas com variabilidade maior ($20\text{--}30\%$). Na asma persistente moderada, os sintomas ocorrem diariamente e os sintomas noturnos ocorrem mais que uma vez por semana. O PFE ou VEF_1 é $< 80\%$, mas $> 60\%$ do normal, com variabilidade $> 30\%$. Na asma persistente grave, os sintomas diurnos ocorrem continuamente e as crises noturnas ocorrem frequentemente. O PFE ou VEF_1 é $< 60\%$ do normal, com variabilidade $> 30\%$.

► Diagnóstico diferencial

Raramente, o broncospasmo é causado por uma condição outra que a asma. Estas condições incluem insuficiência cardíaca ventricular esquerda (também chamada de *asma cardíaca*), embolia pulmonar, exacerbação da bronquite crônica, tumores carcinoides, obstrução da via aérea superior (edema laríngeo, corpo estranho), refluxo gastroesofágico e tosse causada por algumas medicações.

► Complicações

As potenciais complicações maternas incluem hiperêmese gravídica, pneumonia (as mulheres com asma são responsáveis por $> 60\%$ dos casos de pneumonia na gravidez), pré-eclâmpsia, sangramento vaginal, trabalhos de parto mais complicados e mais cesarianas. As complicações fetais podem incluir restrição de crescimento intrauterino, parto pré-termo, baixo peso ao nascer, hipoxia neonatal e aumento global da mortalidade perinatal. As mulheres com asma grave correm um risco mais alto. Contudo, as pacientes têm pouco ou nenhum aumento no risco quando a doença é efetivamente tratada e controlada.

► Tratamento

A. Medidas gerais

O principal objetivo da terapia é manter a função pulmonar materna normal ou próxima do normal para permitir a oxigenação fetal adequada, prevenir exacerbações e permitir que a paciente mantenha suas atividades normais. Em geral, as gestantes são receptivas a intervenções educacionais que irão melhorar o manejo de sua asma, e os benefícios provavelmente se prolongarão após o parto. Um bom exemplo é aprender o uso adequado dos medidores de pico de fluxo portáteis para avaliar objetivamente a gravidade da asma, porque os sintomas clínicos e a própria percepção da paciente da gravidade da asma muitas vezes são imprecisas. A taxa de PFE se correlaciona bem com o VEF_1 e permite a detecção da piora em um estágio inicial, antes que sintomas graves apareçam, bem como a avaliação da resposta ao tratamento enquanto a paciente ainda está em casa. Evitar os potenciais deflagradores da asma também é de suma importância. Os princípios gerais do manejo para as gestantes asmáticas são similares àqueles para as

pacientes não gestantes e incluem remover animais de estimação, se necessário, acondicionar colchões e travesseiros em capas impermeáveis, lavar cuidadosamente as roupas de cama, manter a umidade do ar em $< 50\%$, evitar aspiração (ou pelo menos usar uma máscara), utilizando ar-condicionado e filtros de ar, evitar atividades ao ar livre quando os alérgenos e os níveis de poluição do ar estiverem altos e evitar irritantes não alérgenos, como odores fortes, aditivos alimentares, ácido acetilsalicílico, betabloqueadores e particularmente consumo de tabaco. Vários estudos recentes têm mostrado que essas medidas não são somente benéficas, mas também custo-efetivas. Todo o esforço deve ser feito para parar de fumar durante a gravidez, que é um fator muito grave, mas modificável, associado com desfecho adverso.

As pacientes que se submetem à imunoterapia podem continuar a fazê-lo durante a gravidez, mas sem qualquer aumento na dose. Começar a imunoterapia *de novo* durante a gravidez não é recomendado, porque as contrações uterinas provavelmente iniciarão se ocorrer a anafilaxia.

A vacinação para *influenza* é atualmente recomendada para todas as gestantes durante a temporada de gripe. Esta recomendação é de suma importância para as gestantes com asma. As mulheres que sofrem de asma devem receber a vacina pneumocócica, mas preferencialmente antes da gravidez.

O tratamento da rinite e da sinusite, que muitas vezes estão associadas com a asma e podem deflagrar as exacerbações, é importante. O tratamento da rinite inclui redução à exposição a antígenos (controle ambiental); cromoglicato de sódio intranasal, anti-histamínicos (tripelenamina ou clorfeniramina) e esteroides intranasais são muito benéficos. Para o tratamento da sinusite, amoxicilina (eritromicina se a gestante for alérgica à penicilina), oximetazolina (*spray* nasal ou comprimidos) e pseudoefedrina são usados com mais frequência.

B. Terapia farmacológica

Muitas mulheres têm a impressão de que a maioria, se não todas, medicações podem ser nocivas ao feto. Contudo, elas devem ser informadas de que o risco da asma não controlada é muito pior do que qualquer potencial efeito colateral da maioria das medicações comuns usadas para tratar a asma. A maioria das mulheres com asma pode ser manejada efetivamente durante a gravidez e as complicações são geralmente restritas a pacientes com asma não controlada.

1. Asma intermitente — Estas pacientes não precisam de medicações diárias. Quando os sintomas ocorrerem, dois jatos de beta-2 agonista de curta duração podem ser usados, se necessário. Mais dados estão disponíveis para o uso de albuterol (ou salbutamol) do que de qualquer outro beta-2 agonista durante a gravidez, e nenhum dano ao feto foi observado até agora. Essas mulheres podem ainda sofrer exacerbações graves, que podem ser separadas por longos períodos assintomáticos, e um curso curto de corticoides sistêmicos pode ser necessário.

2. Asma persistente leve — A terapia preferida para este grupo de pacientes é corticosteroide inalatório de baixa dose. O uso de budesonida na gravidez tem mais experiência disponível e os dados publicados sobre sua segurança e ausência de risco de

anomalias congênitas são tranquilizadores. A beclometasona tem menos relatos sobre seu uso, mas os dados publicados são igualmente tranquilizadores. Os corticoides inalados suprimem, podendo até mesmo prevenir, a inflamação da via aérea, o que desempenha um papel crucial na patogênese da asma e pode também diminuir a capacidade de resposta da via aérea. Como eles podem diminuir e às vezes até tornar desnecessário o uso de esteroides sistêmicos, o seu uso é agora recomendado nos estágios iniciais da asma. Contudo, os benefícios plenos podem não ser vistos por 2-4 semanas, assim eles não são recomendados como parte do tratamento de ataques agudos. O uso de um espaçador bucal para minimizar a absorção sistêmica é fortemente recomendado. Os corticosteroides inalados são igualmente benéficos para a rinite (2 borrifadas em cada narina duas vezes ao dia).

Terapias alternativas, mas não preferidas para este grupo, incluem cromoglicato de sódio inalado, antagonistas de receptores de leucotrieno ou teofilina de liberação sustentada. O cromoglicato de sódio também é um fármaco anti-inflamatório, mas sua eficácia é menos previsível do que aquela dos corticosteroides inalados, e os benefícios podem não ser percebidos por 4-6 semanas. Todavia, o cromoglicato de sódio parece ser livre de efeitos colaterais para a mãe e o feto. Poucos dados sobre o uso dos modificadores de receptores de leucotrieno durante a gravidez estão disponíveis; eles são relatados como seguros em animais, mas dados de seres humanos são limitados. A vasta experiência com teofilina durante a gravidez indica que ela é segura para o feto, excetuando-se quando os níveis maternos excedem 12 µg/mL. Nestes casos, o feto ou recém-nascido pode apresentar nervosismo, taquicardia e vômito.

3. Asma persistente moderada — O tratamento de preferência é combinação de corticoide inalatório de dose baixa ou média e um beta-2 agonista de longa ação. As terapias alternativas (mas novamente não as preferidas) incluem corticosteroide inalatório de dose baixa ou média e teofilina ou um antagonista de receptor de leucotrieno. Contudo, tendo em vista os dados limitados sobre a gestação humana, o uso de modificadores de receptor de leucotrieno é reservado para pacientes que mostraram uma resposta muito boa antes da gravidez, mas que não estão respondendo bem a outras medicações enquanto grávidas.

4. Asma persistente grave — O tratamento preferido é um corticosteroide inalatório de alta dose e um beta-2 agonista inalatório de longa ação, bem como (se necessário) um corticosteroide sistêmico, como 2 mg/kg/dia de prednisona ou esteroide equivalente, não excedendo 60 mg/dia, com tentativa de diminuir para a mínima dose efetiva. Um tratamento alternativo, mas não preferencial, inclui corticosteroide inalado de alta dose e teofilina de liberação sustentada (mantendo os níveis sistêmicos maternos em 5-12 µg/mL pelos motivos previamente explicados).

A US Food and Drug Administration recentemente publicou avisos sobre o uso prolongado de beta-agonistas de longa ação (BALA). Um aumento paradoxal nas exacerbações em alguns pacientes, particularmente em crianças, tem sido relatado principalmente na monoterapia com BALA. As recomendações específicas incluem (1) não usar BALA sem outras medicações controladoras de asma, (2) interromper o uso da BALA, uma

vez que o controle da asma é atingido e mantê-lo com outras medicações, (3) não usar BALA se a asma estiver controlada com esteroides inalatórios e (4) usar combinações de dose fixa com um esteroide inalatório para minimizar a probabilidade do uso de BALA isolada.

Os corticosteroides sistêmicos são usados quando quaisquer outras combinações de fármacos não podem controlar a asma. Eles geralmente são administrados primeiro como um curso de rápida redução gradual curto (p. ex., 40-60 mg/dia de prednisona ou esteroide equivalente por 1 semana, diminuindo durante a segunda semana). Se estes cursos não conseguirem controlar efetivamente os sintomas por menos de 2-3 semanas, o tratamento com corticosteroides sistêmicos de longa duração pode ser necessário. Nestes casos, a menor dose efetiva ou terapia com dias alternados, se possível, deve ser usada. Os potenciais efeitos colaterais maternos incluem prejuízo na tolerância à glicose ou diabetes melito branco, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e parto prematuro. Com o uso prolongado (> 1-2 meses) das doses farmacológicas, a insuficiência suprarrenal materna pode ocorrer e a cobertura adequada durante os períodos de estresse (incluindo trabalho de parto e parto) é obrigatória. O uso durante o primeiro trimestre está associado com um risco mais alto de fendas faciais (lábio e palato). As gestantes com asma que são dependentes de esteroides devem ser manejadas por um especialista em medicina interna/pneumologista com experiência no tratamento da asma durante a gravidez.

C. Outras medicações para asma

Beta-agonistas não seletivos como epinefrina e isoproterenol são algumas vezes administrados por via subcutânea durante crises de asma aguda. O uso de epinefrina durante a gravidez deve ser evitado, porque a epinefrina causa vasoconstrição e reduz a oxigenação fetal. Ela é teratogênica em animais, bem como em humanos. O isoproterenol também é teratogênico em animais. Como muitas outras terapias alternativas estão disponíveis, o uso de isoproterenol em humanos é evitado. As medicações contendo iodo devem ser evitadas durante a gravidez, porque o feto pode correr risco de desenvolver bócio, que pode se tornar muito grande e causar obstrução da via aérea e até asfixia. O nedocromil de sódio é similar ao cromoglicato de sódio. Não existem relatos disponíveis sobre o uso em humanos, mas o nedocromil de sódio não foi observado como sendo teratogênico em experimentos com animais. Medicações anticolinérgicas como a atropina (que bloqueia a broncoconstrição por irritantes inalados) podem acelerar a frequência cardíaca fetal e inibir a respiração. O ipratrópio não foi relatado como teratogênico em animais, mas faltam dados sobre humanos. O glicopirrolato tem sido usado com segurança em humanos próximo ao termo e não foram relatados defeitos em experimentos com animais.

1. Crise asmático agudo — Durante as exacerbações agudas, dispneia, tosse, sibilância e aperto no peito aumentam e o fluxo expiratório diminui. Uma pequena quantidade de pacientes bem-instruídas com crises relativamente leves pode ser manejada em casa, tirando proveito do uso sensato das medidas de pico de fluxo. Contudo, qualquer exacerbação grave

provavelmente requererá hospitalização. Deve-se ter muito cuidado para manter uma PO_2 materna > 70 mmHg e saturação de $O_2 > 95\%$. Uma PO_2 materna de < 60 mmHg resultará em hipoxia fetal acentuada.

As medidas gerais incluem tranquiliza a paciente e evitar sedativos, que podem deprimir a respiração. O oxigênio pode ser administrado por máscara ou cateter nasal com o objetivo de manter a $PO_2 > 70$ mmHg e a saturação de $O_2 > 90\%$ para garantir a oxigenação fetal adequada sempre. Poucas pacientes podem requerer intubação endotraqueal e ventilação mecânica para manter um suprimento de oxigênio adequado. As determinações de gasometria são necessárias para este propósito. Um raio X de tórax deve ser parte da avaliação inicial. Antibióticos são administrados apenas se houver evidência de infecção bacteriana. Algumas gestantes que recebem grandes quantidades de líquidos intravenosos, beta-2 agonistas e corticosteroides declaradamente desenvolvem edema pulmonar, assim este risco deve ser considerado sob essas circunstâncias.

O tratamento farmacológico inicial inclui um beta-2 agonista inalado administrado por um inalador dosimetrado, 2-4 jatos a cada 20 minutos até um máximo de 3 doses ou menos se ocorrerem efeitos colaterais. Um beta-2 agonista subcutâneo (p. ex., terbutalina, 0,25 mg) também é administrado e pode ser repetido uma vez, 20 minutos após. Os corticosteroides sistêmicos são recomendados no início do curso do tratamento das exacerbações agudas. O corticosteroide mais frequentemente usado é metilprednisolona administrada intravenosamente a uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia. No momento, a teofilina intravenosa é usada com muito menos frequência para as exacerbações agudas devido ao uso precoce de corticosteroides. Quando necessária, a dose de ataque inicial recomendada é 5-6 mg/kg administrados intravenosamente durante 20-30 minutos. A dose de ataque não é dada se a paciente estava recebendo doses orais adequadas antes da crise aguda, ou apenas metade da dose de ataque é dada se a paciente estava recebendo teofilina, mas apenas de modo intermitente. As doses de manutenção são 0,7 mg/kg/h. Os níveis séricos devem ser monitorados para evitar níveis maternos acima de 12 µg/mL.

Após a admissão no hospital, a administração de beta-2 agonista prossegue com aerossol nebulizado a cada 4-6 horas; a administração de corticosteroides intravenosos também prossegue (p. ex., metilprednisolona, 0,5-1 mg/kg duas vezes ao dia). Se a teofilina foi iniciada, ela deve prosseguir de acordo com o protocolo de dose de manutenção, com o monitoramento cuidadoso dos níveis séricos maternos para evitar a toxicidade fetal. À medida que a paciente melhora, os aerossóis de beta-2 agonista prosseguem (2 jatos a cada 4-6 horas) e neste ponto os esteroides inalatórios (dose alta, de acordo com o protocolo para a asma persistente grave) são retomados ou a terapia é iniciada se a paciente não estiver recebendo-os antes da crise aguda. Se a melhora clínica continuar, os esteroides sistêmicos podem ser trocados para a via oral (p. ex., prednisona, 0,5 mg/kg/dia com diminuição gradual enquanto maximiza o tratamento com esteroide inalatório). Se a teofilina estiver sendo administrada, ela também deve ser trocada para a via oral (6 mg/kg), com monitoramento dos níveis séricos maternos.

D. Manejo durante o trabalho de parto e o parto

As medicações que estavam sendo administradas antes do início do trabalho de parto devem prosseguir. O controle adequado deve ser mantido, porque o trabalho de parto foi relatado como deflagrando uma crise aguda em aproximadamente 10% das mulheres com asma. As medidas do pico do fluxo expiratório devem ser obtidas em intervalos regulares para monitorar de perto a condição pulmonar. A hidratação adequada deve ser mantida, e o alívio da dor, fornecido se necessário. O fentanil é considerado uma boa opção analgésica para estas pacientes. Analgésicos e/ou narcóticos, que possam causar a liberação de histamina, devem ser evitados devido à possibilidade de depressão respiratória e broncospasmo. O monitoramento contínuo de O_2 é obrigatório para garantir que a saturação de O_2 seja $> 95\%$ sempre.

As medicações a serem evitadas incluem prostaglandina F_2 , porque ela pode causar broncospasmo. A prostaglandina E_2 , gel ou supositório, é segura para mulheres com asma e pode ser usada se necessário do ponto de vista obstétrico. A ocitocina é segura e considerada a medicação de escolha para a indução.

A anestesia epidural é preferida porque ela reduz o consumo de O_2 e a ventilação minuto. A anestesia geral pode deflagrar uma crise, porém o risco pode ser reduzido pelo pré-tratamento com atropina (ver anteriormente potenciais efeitos fetais) e glicopirrolato, que tem um efeito broncodilatador. Uma baixa concentração de anestésico halogenado pode também fornecer broncodilatação. Para a indução, a cetamina é preferida. É muito importante que um anestesiológista experiente no cuidado de gestantes seja consultado para antecipar as necessidades anestésicas.

Os derivados do *ergot* devem ser evitados, pois podem precipitar o broncoespasmo. Se ocorrer hemorragia pós-parto, a ocitocina é a melhor opção. Se houver necessidade de prostaglandina, então a prostaglandina E_2 é a preferida. Ácido acetil-salicílico e fármacos anti-inflamatórios não esteroides (p. ex., indometacina) podem deflagrar o broncospasmo grave, bem como inflamação ocular, nasal, dérmica e gastrointestinal em 3-8% das pacientes asmáticas, e é melhor serem evitados. O magnésio é seguro para a asma, mas com monitoramento cuidadoso para evitar a depressão respiratória.

E. Monitoramento fetal

Um exame por ultrassonografia no início da gravidez é útil para confirmar a datação e fornecer uma linha de base para avaliar um futuro crescimento. As ultrassonografias seriadas são recomendadas para mulheres com asma moderada a grave, porque elas correm mais risco de restrição de crescimento fetal. Não foram publicadas orientações específicas para a vigilância fetal anteparto além recomendações gerais como "quando necessário no terceiro trimestre para garantir o bem-estar fetal" e "registro diário dos movimentos fetais é estimulado". Muitas instituições oferecem avaliação fetal começando com 32-34 semanas para pacientes com asma moderada e grave e em qualquer momento durante o terceiro trimestre quando ocorre uma exacerbação. Há uma unânime concordância de que todas as pacientes com asma

devem se submeter ao monitoramento fetal contínuo durante o trabalho de parto e o parto.

F. Amamentação

Beta-2 agonistas inalados, cromoglicato de sódio, esteroides (inalados) e ipratrópio são seguros durante a amamentação. Esteroides sistêmicos (parenteral ou oralmente administrados) podem penetrar no leite materno, mas apenas em pequenas quantidades se a dosagem diária total contiver < 40 mg de prednisona (ou esteroide equivalente).

Asthma and pregnancy — Update 2004. NAEPP working group report on managing asthma during pregnancy: Recommendations for pharmacologic treatment — Update 2004. NIH Publications N°. 05-3279. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2004.

Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:137-143. PMID: 18727468.

Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1379-1384. PMID: 18410961.

Blaiss, MS. Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90 (Suppl. 3):16-22. PMID: 12839108.

Bittoun R, Femia G. Smoking cessation in pregnancy. *Obstet Med* 2010;3:90-93.

Breton MC, Beauchesne MF, Lemiere C, et al. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009;64:101-106. PMID: 19008598.

Chowdhury BA, Pan GD. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010;362:1169-1171. PMID: 20181964.

Dombrowski MP, Schatz M; ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists N°. 90, February 2008: Asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;111:457-464. PMID: 18238988.

Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, et al. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:625-630. PMID: 17658591.

Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalization during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1705-1712. PMID: 14710102.

Incaudo GA, Takach P. The diagnosis and treatment of allergic rhinitis during pregnancy and lactation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:137-154. PMID: 16443148.

Kallen B, Otterblad Olausson P. Use of antiasthmatic drugs during pregnancy. Congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:383-388. PMID: 17279357.

Kattan M, Stearns SC, Crain EF, et al. Cost-effectiveness of a home-based environmental intervention for inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1058-1063. PMID: 16275376.

Kwon HL, Triche EEW, Bellanger K, Bracken MB. The epidemiology of asthma during pregnancy: Prevalence, diagnosis and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:29-62. PMID: 16443142.

Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grand-maternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest* 2005;127:1232-1241. PMID: 15821200.

National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication N°. 07-4051. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute: August 2007.

Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:283-288. PMID: 12897733.

Tamasi L, Somoskovi A, Muller V, et al. A population-based case-control study on the effect of bronchial asthma during pregnancy for congenital abnormalities in the offspring. *J Asthma* 2006;43:81-86. PMID: 16448971.

PNEUMONIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Embora a incidência de pneumonia na gravidez não esteja aumentada em relação às mulheres não gestantes, a pneumonia está associada com um risco aumentado de complicações materna e fetal.
- ▶ A pneumonia tipicamente se apresenta com febre, calafrios e tosse produtiva.

▶ Patogênese

A pneumonia é uma complicação rara da gravidez, afetando menos de 1% de todas as gestações. Contudo, ela está associada com uma significativa morbidade fetal e materna. Na verdade, antes do advento dos antibióticos, a pneumonia na gravidez estava associada com uma taxa de mortalidade materna acima de 20%.

Vários organismos diferentes estão implicados na causa da pneumonia durante a gravidez. Os organismos identificáveis mais comuns são o pneumococo e o *Haemophilus influenza*. Os agentes virais também estão implicados na causa da pneumonia, incluindo influenza A, mononucleose infecciosa e, com menos frequência, varicela. A influenza A é de particular preocupação nos últimos anos, devido a surtos bem documentados com cepas extremamente virulentas. A influenza A tem uma taxa de mortalidade mais alta nas gestantes do que nas não gestantes. As gestantes com pneumonia viral podem desenvolver infecção bacteriana sobreposta.

▶ Prevenção

Uma importante medida preventiva é a vacina injetável contra a influenza. A vacina intramuscular contra influenza consiste em vírus inativado. Ela é segura quando administrada durante qualquer trimestre da gravidez. Recomenda-se que as gestantes recebam esta vacina durante a temporada de gripe.

▶ Achados clínicos

A pneumonia geralmente se apresenta com febre, calafrios e tosse produtiva. As pacientes também podem sentir dor torácica

pleurítica e falta de ar. No exame físico, a maioria das mulheres está febril. Muitas mulheres estarão taquicárdicas ou taquipneicas. A ausculta torácica revela estertores ou murmúrio vesicular diminuído nos campos afetados. Com a pneumonia bacteriana, a radiografia torácica demonstra consolidação lobar ou infiltrado. Com a pneumonia viral, a radiografia torácica pode parecer normal. Um hemograma completo revela leucocitose com desvio à esquerda na maioria dos casos.

► Diagnóstico diferencial

Dependendo dos sinais e sintomas presentes da paciente, o diagnóstico diferencial inclui embolia pulmonar, bronquite e influenza não complicada.

► Complicações

A pneumonia durante a gravidez aumenta o risco de uma série de complicações fetais e maternas, incluindo edema pulmonar e trabalho de parto pré-termo.

► Tratamento

Em geral, o manejo com a paciente internada é aconselhado para gestantes com pneumonia. O tratamento com antibióticos é a base da terapia. A pneumonia adquirida na comunidade deve ser tratada com azitromicina ou azitromicina mais ceftriaxona nos casos graves. Para pacientes com pneumonia por varicela, o aciclovir é recomendado. O tratamento da influenza e da pneumonia por influenza durante a gravidez é recomendado como uso do oseltamivir. Para casos de cepa de influenza resistente ao oseltamivir, recomenda-se o uso de zanamivir. A saturação de oxigênio materna deve ser mantida $\geq 96\%$ com cânula de oxigênio nasal ou máscara facial, se necessário.

TUBERCULOSE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A gravidez não está associada com um aumento no risco de contrair tuberculose ou na progressão de tuberculose latente para tuberculose ativa.
- A gravidez e o cuidado pré-natal fornecem uma oportunidade única de rastreamento para mulheres em risco de tuberculose.
- O tratamento eficaz da tuberculose durante a gravidez e/ou no período pós-parto é importante para evitar a transmissão ao neonato.

► Patogênese

A tuberculose (TB) foi a principal causa de morte nos Estados Unidos por muitos anos até a introdução da terapia eficaz no início de 1950. Desde então, o número de casos registrados

diminuiu de forma constante, até pouco tempo, quando números mais altos estão sendo identificados. Esta situação é atribuída ao aumento da imigração de países com uma alta prevalência de tuberculose e particularmente à epidemia de HIV/síndrome da imunodeficiência adquirida (aids). Em todo o mundo, a TB é muito prevalente, com 8 milhões de novos casos e 2 milhões de mortes anualmente. Oitenta por cento das mortes por TB nas mulheres ocorrem durante sua idade fértil, e as gestantes não são poupadas dos efeitos da TB. Muitas dessas mulheres em risco procurarão cuidado médico apenas quando estiverem grávidas, fornecendo assim uma oportunidade para diagnóstico e tratamento.

A tuberculose nos adultos é principalmente ($> 95\%$) uma doença do parênquima pulmonar causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, um bastonete aeróbio álcool-ácido resistente, sem motilidade. A transmissão geralmente ocorre pela inalação de gotículas produzidas por indivíduos infectados ao tossir. As gotículas podem permanecer suspensas no ar por períodos prolongados (várias horas). As pessoas que correm maior risco de infecção são familiares e outras pessoas próximas, como colegas de trabalho e colegas de quarto (residentes idosos e empregados de instituições de cuidado prolongado, instituições de correção penal), indivíduos sem-teto e usuários de drogas intravenosas. Após a inalação inicial, os bacilos se multiplicam nos alvéolos e subsequentemente se disseminam para os linfonodos regionais e para outros órgãos como as regiões pulmonares superiores, rins, ossos, sistema nervoso central e, raramente, durante a gravidez, para a placenta. Na maioria das pessoas, a infecção é contida pela imunidade mediada pelas células, que se desenvolve 2-10 semanas após a exposição, quando os locais infectados são cercados pela inflamação granulomatosa, e os testes de tuberculínicos se tornam, então, reativos. Neste estágio, essas pessoas não são infecciosas e são assintomáticas com exceção do teste tuberculínico positivo. Após a exposição inicial, o risco de desenvolver a doença ativa durante os 2-5 anos subsequentes é geralmente entre 5 e 15%, mas este risco cai posteriormente para níveis bem baixos, menores que 1-2%. Contudo, a doença ativa pode suceder se a pessoa for incapaz de conter a infecção quando exposta pela primeira vez ou se a pessoa subsequentemente ficar imunocomprometida e a infecção for reativada em um momento remoto a partir da exposição inicial.

► Achados clínicos

A maioria dos casos de tuberculose pode ser diagnosticada com base na história de tosse, perda de peso, teste tuberculínico positivo e filme de raio X do tórax.

A. Sinais e sintomas

A infecção por TB primária é geralmente assintomática, com exceção das raras ocasiões quando ocorre a disseminação. Os sintomas típicos incluem tosse, algumas vezes com hemoptise, febre de grau baixo, perda de peso, fadiga, suores noturnos e anorexia, embora alguns pacientes possam ter poucos sintomas. Na TB extrapulmonar, os sintomas estão relacionados com o sistema do órgão envolvido.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico definitivo é feito após a identificação positiva dos bacilos pela coloração de Ziehl-Neelsen e uma cultura positiva, geralmente de uma amostra de escarro. Ocasionalmente, a amostra para a cultura será obtida da urina, outro fluido corporal ou um tecido corporal. Embora os bacilos álcool-ácido resistentes possam ser identificados nas lâminas com coloração, a confirmação da cultura é necessária, o que pode levar várias semanas. Métodos de detecção mais rápidos estão atualmente em desenvolvimento.

C. Teste tuberculínico

O teste tuberculínico é o teste de rastreamento mais importante para a tuberculose. Ele deve ser feito no início da gravidez, especialmente em populações de alto risco. Uma induração de 5 mm ou mais é considerada positiva em pacientes com infecção por HIV; naquelas em contato íntimo com pessoas com tuberculose ativa infecciosa nas pessoas com achados de raio X típicos que nunca foram previamente tratadas e nas usuárias de drogas intravenosas. Uma induração de 10 mm ou mais é considerada positiva em pessoas com fatores de risco outros do que o HIV, como diabetes melito, silicose, uso crônico de corticosteroides ou outros fármacos imunossupressores, câncer (tumores sólidos bem como leucemias e linfomas), insuficiência renal crônica, gastrectomia ou desvio intestinal ou má absorção e má nutrição crônica com peso corporal 10% ou menos abaixo do ideal. Os dados estão sendo acumulados sobre a efetividade de outros métodos que poderiam ser usados como uma alternativa ao teste cutâneo.

D. Filme de raio X de tórax

Com o abdome protegido e preferencialmente após o primeiro trimestre, um filme de raio X de torácico deve ser obtido em pacientes cujo teste cutâneo é positivo após um teste negativo inicial e em pacientes com uma história ou exame físico sugestivo mesmo que o teste cutâneo seja negativo. Os achados sugestivos de TB incluem infiltrados nodulares nos segmentos superiores dos lobos inferiores ou nos lobos superiores que às vezes podem se tornar cavitários. Um nodo hilar calcificado e também um nódulo periférico calcificado (complexo de Ghon) constituem uma lesão primária curada. Um pequeno número de pacientes pode inicialmente ter um raio X normal.

► Complicações

A tuberculose congênita é rara, embora casos de infecção fetal tenham sido relatados. A infecção pode ocorrer quando o feto engole líquido amniótico infectado ou ser transmitida pelo sangue através da circulação umbilical. Os critérios para o diagnóstico incluem estudos bacteriológicos positivos ocorrendo dentro dos primeiros dias de vida com exclusão de uma fonte de infecção extrauterina, à medida que a contaminação ocorre mais comumente após o nascimento de uma mãe infectada ou através de um familiar próximo. Os sinais mais comuns são inespecíficos e incluem febre, déficit de crescimento, linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia. A doença geralmente é miliar

ou disseminada. Um diagnóstico precoce é necessário para o tratamento efetivo.

► Tratamento

A. Terapia medicamentosa

A tuberculose não tratada é mais arriscada para a mãe e o feto do que qualquer uma das potenciais medicações necessárias para tratar a doença ativa. A TB tratada não parece levar a desfechos maternos ou fetais adversos, ao passo que casos não tratados estão associados com restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e escores de Apgar baixos. Um curso preventivo de isoniazida (hidrazida do ácido isonicotínico [INH]) é geralmente recomendado para aquelas com um teste cutâneo positivo e sem evidência da doença ativa. A menos que haja um alto risco de desenvolvimento de TB (p. ex., contato íntimo com uma pessoa com a doença ativa), tal terapia preventiva é recusada naquelas com mais de 35 anos e durante a gravidez e no pós-parto inicial devido a um risco aumentado de hepatite relacionada a INH, particularmente em mulheres de origem latina e afro-americanas. Alguns autores recomendaram a profilaxia por INH anteparto se houver uma evidência bem-documentada de conversão tuberculínica recente (< 2 anos) para positivo mesmo se não houver outros fatores de risco. O argumento é que a espera até após o parto pode não ser tão efetiva na prevenção das recorrências, talvez devido à alta frequência da não adesão à medicação ingerida no pós-parto. Quando a duração da positividade do PPD é desconhecida, mas é maior do que 2 anos e sem doença ativa, a profilaxia com INH é adiada até após o parto. Naquelas em alto risco (particularmente em casos de HIV-aids ou contatos próximos com uma pessoa com TB ativa), o tratamento por INH preventivo é iniciado tão logo seja documentada a evidência de infecção por tuberculose (mas sem doença ativa). A dose recomendada de INH é 300 mg/dia por 6-9 meses, bem como piridoxina (vitamina B₆) para prevenir a neuropatia relacionada a INH. A avaliação periódica da função hepática é recomendada para detectar hepatotoxicidade precoce se ela ocorrer. A maioria dos estudos não tem mostrado efeitos teratogênicos da INH.

A tuberculose ativa deve ser tratada tão logo o diagnóstico é feito. A maioria dos programas de tratamento consiste em um esquema de 3 fármacos, geralmente INH, 5 mg/kg/dia (total, 300 mg/dia), etambutol, 15 mg/kg/dia, e rifampicina, 10 mg/kg/dia (máximo de 600 mg/dia) por 8 semanas e a INH e a rifampicina até completar 9 meses. Os departamentos de saúde pública locais devem ser consultados para obtenção de dados sobre a resistência aos fármacos. Estas três medicações atravessam a placenta, mas não foram registrados efeitos colaterais fetais adversos até o momento. A pirazinamida tem sido usada além das três medicações mencionadas em áreas de tuberculose altamente resistente aos fármacos, mas não é rotineiramente recomendada durante a gravidez devido à limitação de dados sobre a segurança. Devido ao risco de ototoxicidade fetal (e materna), estreptomicina, canamicina e capreomicina não devem ser usadas. A isoniazida tem muitas vantagens terapêuticas (p. ex., alta eficácia, aceitabilidade da paciente e baixo custo) e parece ser o fármaco mais seguro para o uso durante a gravidez. Os principais efeitos colaterais da INH são hepatite,

reações de hipersensibilidade, neuropatia periférica e incômodo gastrointestinal. Um teste da função hepática basal deve ser obtido e então periodicamente repetido devido ao risco mais alto de hepatotoxicidade durante a gravidez e nos primeiros 6 meses após o parto. A piridoxina, 50 mg/dia, deve ser administrada para prevenir a neurite induzida por INH devido à deficiência de vitamina B₆. A neurite ótica é uma rara complicação relatada com o uso de etambutol. A rifampicina pode causar hepatite, reações de hipersensibilidade, toxicidade hematológica ocasional, síndrome gripal, dor abdominal, insuficiência renal aguda e trombocitopenia. A rifampina pode aumentar a taxa metabólica de contraceptivos orais por meio da ativação do sistema enzimático P450 hepático; assim, uma forma alternativa de contracepção pode ser necessária após o parto nessas pacientes enquanto estão tomando rifampicina.

B. Manejo obstétrico

O manejo obstétrico anteparto rotineiro inclui repouso e nutrição adequados, apoio familiar, correção da anemia se presente e consultas de acompanhamento regulares. O contato neonatal imediato é permitido se a mãe tiver recebido tratamento para doença inativa e se não houver evidência de reativação. Nas pacientes com doença inativa nas quais a INH profilática não foi administrada ou naquelas com doença ativa nas quais o tratamento adequado foi administrado, o contato neonatal inicial pode ser permitido, contanto que a mãe seja confiável no prosseguimento da terapia. Uma mãe com doença ativa deve receber pelo menos 3 semanas de tratamento antes de entrar em contato com seu bebê, e o bebê deve também receber INH profilática.

Não existem contraindicações absolutas à amamentação, uma vez que a mãe não seja infecciosa. Embora fármacos antituberculose sejam encontrados no leite materno, as concentrações são baixas e o risco de toxicidade no bebê é considerado mínimo. Contudo, cada caso deve ser julgado individualmente. Em geral, a amamentação não é contraindicada enquanto a mãe está tomando medicações contra a tuberculose.

A imunização do recém-nascido com vacina BCG (Bacilo Calmette-Guérin) permanece controversa. Se o uso imediato de INH como profilaxia é improvável ou se a mãe tiver doença resistente a INH, a vacina BCG para o bebê deve ser considerada.

► Prognóstico

Se a gestante for adequadamente tratada com quimioterapia antituberculose para a doença ativa, a tuberculose geralmente não tem efeito nocivo, seja durante o curso da gravidez e no puerpério ou sobre o feto. A gestante tem o mesmo prognóstico que a não gestante. A tuberculose não é uma razão para a recomendação do aborto terapêutico, como foi algumas vezes o caso antes do advento do tratamento efetivo.

Boggess KA, Myers ER, Hamilton CD. Antepartum or postpartum isoniazid treatment of latent tuberculosis infection. *Obstet Gynecol* 2000;96 (5 Pt. 1):757-762. PMID: 11042314.

McCarthy FP, Rowlands S, Giles M. Tuberculosis in pregnancy: Case studies and a review of Australia's screening process. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 2006;46:451-455 PMID: 16953862.

Distúrbios dos rins e do trato urinário na gravidez

Nathan S. Fox, MD
Andrei Rebarder, MD

28

Para uma descrição da função normal dos rins e do trato urinário durante a gravidez, ver o Capítulo 6, Gravidez Normal.

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Bacteriúria assintomática



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Urocultura demonstrando a presença de bactérias na urina, na ausência de sintomas maternos de infecção do trato urinário

► Patogênese

A **bacteriúria assintomática** é definida pela presença de bactérias em proliferação ativa no trato urinário, exceto a parte distal da uretra, em uma paciente sem quaisquer sintomas óbvios. A incidência é igual em mulheres grávidas e não grávidas e é, em média, de 2 a 10%. Entretanto, diversas alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez predispoem a mulher à bacteriúria, incluindo concentração aumentada de glicose na urina e estase aumentada, devido ao efeito relaxante da progesterona. Os fatores de risco para o desenvolvimento de bacteriúria assintomática incluem baixo nível socioeconômico, paridade, idade, prática sexual e condições clínicas, como diabetes e traço falciforme. *Escherichia coli* constitui o microrganismo agressor mais comum observado na bacteriúria assintomática (aproximadamente 80% dos casos). O grupo *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, o *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* do grupo B e *Proteus* são responsáveis pelos casos restantes.

A principal preocupação com a bacteriúria assintomática durante a gravidez é sua associação a um risco aumentado de complicações tanto maternas quanto fetais (ver adiante).

► Prevenção

Certos distúrbios clínicos subjacentes podem predispor uma mulher à bacteriúria assintomática durante a gravidez. A bacteriúria assintomática é duas vezes mais comum nas gestantes com traço falciforme e três vezes mais frequente em gestantes com diabetes ou transplante renal do que nas mulheres grávidas normais. Por conseguinte, aconselha-se a realização de culturas de urina de rotina mensalmente para essas mulheres grávidas.

► Achados clínicos

O diagnóstico de bacteriúria assintomática baseia-se no isolamento dos microrganismos, com contagem de colônias superiores a 10^5 microrganismos por mililitro de urina em uma amostra obtida com técnica asséptica em uma mulher que não apresenta sintomas de infecção do trato urinário. Para a obtenção de uma amostra com técnica asséptica, a paciente deve ser orientada a limpar a região vulvar da frente para trás para evitar a contaminação da amostra de urina.

► Complicações

O principal risco da bacteriúria assintomática consiste no desenvolvimento de pielonefrite. Em virtude da dilatação anatômica do sistema renal durante a gravidez, ocorre aumento da estase da urina no trato urinário da gestante, com risco muito maior de desenvolver infecção manifesta devido à bacteriúria. Em virtude desse risco, a maioria das autoridades recomenda o rastreamento de todas as mulheres grávidas para bacteriúria, e, diferentemente das mulheres não grávidas, a gestante que apresenta bacteriúria deve ser tratada imediatamente. Se a bacteriúria assintomática não for tratada durante a gravidez, até 40% das pacientes irão desenvolver sintomas de infecção do trato urinário (ITU), representando um aumento significativo em relação ao risco quase insignificante observado em mulheres não grávidas. Cerca de 25 a 30% das mulheres irão desenvolver

pielonefrite aguda. Com o tratamento, a taxa cai para menos de 10%. A bacteriúria assintomática tem sido associada a parto prematuro, perda fetal e pré-eclâmpsia. O tratamento da bacteriúria assintomática tem sido associado, em grandes revisões, a uma redução do risco de parto prematuro e recém-nascidos com baixo peso ao nascer. Por outro lado, cerca de 2% das mulheres grávidas com urocultura negativa desenvolvem cistite sintomática e pielonefrite.

► Tratamento

Deve-se coletar uma amostra de urina do jato médio para cultura na primeira consulta pré-natal e repetida posteriormente na gravidez. Em cada consulta pré-natal, deve-se efetuar um teste com *dipstick*. Se houver proteinúria, é preciso realizar um exame de urina, cultura ou ambos. A gestante com traço falciforme deve efetuar culturas de urina e testes de sensibilidade a cada quatro semanas. A US Preventive Health Task Force declarou que uma única urocultura obtida com 12 a 16 semanas de gestação tem uma sensibilidade de 80%. De modo alternativo, os testes regulares com *dipstick* para esterase leucocitária e nitritos têm um valor preditivo negativo de mais de 95% e uma sensibilidade de 50 a 92%.

As gestantes devem ser incentivadas a manter uma ingestão adequada de líquidos e a urinar com frequência.

A escolha inicial do antibiótico deve ser empírica. Como o patógeno agressor mais comum é *E. coli*, uma escolha razoável consiste em uma sulfonamida, nitrofurantoína ou cefalosporina. Esses antibióticos devem ser seguros para a mãe e para o feto, com efeitos colaterais mínimos. Um ciclo de 5 a 14 dias com um desses fármacos irá erradicar efetivamente a bacteriúria assintomática em cerca de 65% das gestantes. Deve-se repetir a urocultura dentro de 1 a 2 semanas após o início do tratamento. Ocorrem infecções recorrentes em cerca de 30% das pacientes tratadas uma única vez e em aproximadamente 15% das que foram tratadas duas vezes e/ou não responderam ao tratamento inicial.

A nitrofurantoína (categoria B da US Food and Drug Administration [FDA]) deve ser evitada em mães com deficiência de glicose-6-fosfatase. Além disso, as sulfas (categoria B da FDA) frequentemente são evitadas no final da gravidez, devido ao aumento teórico na probabilidade de hiperbilirrubinemia neonatal. As tetraciclina (categoria D da FDA) estão contraindicadas durante a gravidez, devido à coloração dos dentes das crianças expostas. A trimetoprima (categoria C da FDA) é um antagonista do ácido fólico; por essa razão, o sulfametoxazol-trimetoprima é geralmente evitado durante a organogênese, entretanto, pode ser usado quando as alternativas são limitadas.

A terapia supressora pode ser apropriada para mulheres com bacteriúria que persiste depois de dois ou mais ciclos de tratamento. Em geral, utiliza-se a nitrofurantoína (50 a 100 mg por via oral ao deitar) durante a gravidez.

Cistite aguda



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Urocultura demonstrando a presença de bactérias na urina de uma paciente sintomática para infecção do trato urinário

► Patogênese

A cistite aguda é incomum durante a gravidez (cerca de 1% dos casos). As bactérias que causam cistite aguda são semelhantes às daquelas da bacteriúria assintomática.

► Achados clínicos

Clinicamente, a paciente apresenta sintomas de polaciúria, urgência, disúria e desconforto suprapúbico. Com frequência, a urina é turva e fétida, e deve-se efetuar uma cultura para confirmar o diagnóstico e identificar a sensibilidade a antibióticos. Uma contagem de colônias de 10^3 ou mais confirma a presença de cistite em uma paciente sintomática.

► Tratamento

O tratamento da cistite é igual ao da bacteriúria assintomática. A urocultura deve ser repetida dentro de 1 a 2 semanas após o início do tratamento. Como no caso da bacteriúria assintomática, a terapia supressora pode ser apropriada para mulheres com ITU que persiste depois de dois ou mais ciclos de tratamento. Em geral, utiliza-se a nitrofurantoína (50 a 100 mg por via oral ao deitar) durante a gravidez.

Pielonefrite aguda



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Presença de bactérias na urocultura
- Sintomas maternos de dor no flanco e/ou sinais sistêmicos de febre, calafrios, náusea e vômitos

► Patogênese

A pielonefrite aguda ocorre em 1 a 2% de todas as gestantes (habitualmente, mas nem sempre, em mulheres com história pregressa de bacteriúria assintomática) e está associada a um risco tanto para a mãe quanto para o feto. Trata-se de uma das causas mais comuns de hospitalização durante a gravidez.

Certas alterações anatômicas que ocorrem durante a gravidez predispoem as mulheres grávidas à pielonefrite, incluindo aumento da estase da urina no trato urinário, devido ao relaxamento do músculo liso dos ureteres.

► Prevenção

O rastreamento e o tratamento da bacteriúria assintomática constituem a melhor forma de prevenção para a pielonefrite aguda.

► Achados clínicos

As manifestações clínicas da pielonefrite aguda consistem em febre, calafrios intensos, hipersensibilidade do ângulo costovertebral, dor no flanco, náusea e vômitos, cefaleia, aumento da poliúria urinária e disúria. As pacientes quase sempre apresentam piúria no exame de urina. O exame de urina revela bacteriúria significativa com piúria e cilindros leucocitários no sedimento urinário. Uma contagem de 1 a 2 bactérias por campo de grande aumento em uma amostra de urina não centrifugada ou mais de 20 bactérias no sedimento de uma amostra centrifugada de urina coletada por cateterismo da bexiga ajuda a estabelecer o diagnóstico à beira do leito. A ausência de piúria deve levantar a suspeita de outra doença. Por esse motivo, uma amostra de urina deve ser obtida e enviada para cultura antes da administração de qualquer antibiótico, a fim de identificar corretamente o microrganismo etiológico e estabelecer a sensibilidade a antibióticos. Além disso, podem-se efetuar hemoculturas, visto que são positivas em 10 a 20% dos casos, embora não se saiba ao certo se o tratamento deve ser diferente para mulheres com hemoculturas positivas, visto que os resultados tendem a ser iguais.

► Diagnóstico diferencial

Para a paciente que apresenta dor lombar ou no flanco, o diagnóstico diferencial deve incluir apendicite, dor musculoesquelética, costochondrite e corioamnionite. O exame e a urocultura podem ajudar a diferenciar esses distúrbios.

► Complicações

As complicações maternas incluem febre, endotoxemia bacteriana, choque endotóxico, insuficiência renal, anemia, leucocitose, trombocitopenia e níveis elevados de produtos de degradação da fibrina. Os fatores de risco para doença recorrente ou grave incluem história de pielonefrite, malformação do trato urinário ou cálculos urinários. A anemia materna pode ser causada por supressão da medula óssea, destruição aumentada dos eritrócitos ou diminuição na produção de eritrócitos. A disfunção pulmonar tem sido descrita em associação à pielonefrite aguda. Os sinais e os sintomas podem variar de mínimos (tosse discreta e infiltrado pulmonar leve) a graves (síndrome de angústia respiratória do adulto exigindo tratamento intensivo).

As complicações obstétricas incluem trabalho de parto prematuro e prematuridade, morte fetal e restrição do crescimento intrauterino.

► Tratamento

As gestantes com pielonefrite devem ser inicialmente avaliadas no hospital. Os antibióticos devem ser administrados por via parenteral após a obtenção de amostra para urocultura, e a hipovolemia deve ser corrigida. Pode-se utilizar paracetamol como antipirético, quando indicado. Os sinais vitais, incluindo a

frequência respiratória e a entrada e saída de líquidos, devem ser rigorosamente monitorados. A oximetria de pulso pode ser útil. Uma cefalosporina de primeira geração (categoria B da FDA), como a cefazolina, 1 g por via parenteral a cada 8 horas, é habitualmente efetiva. Entretanto, devido à resistência crescente aos antibióticos, devem-se considerar as sensibilidades locais no momento de escolher o antibiótico inicial. A ceftriaxona, 1 g por via parenteral a cada 24 horas, é frequentemente efetiva para a maioria das *Enterobacteriaceae* nessa situação. Posteriormente, o tratamento é orientado pela urocultura e testes de sensibilidade. Quando a paciente permanece afebril por 48 horas, o tratamento por via parenteral pode ser substituído por um antibiótico oral efetivo. Em geral, administra-se um ciclo total de 14 dias de antibiótico. Convém assinalar que os fármacos com ligação muito alta às proteínas, como a ceftriaxona, podem ser inapropriados na véspera do parto, devido à possibilidade de deslocamento da bilirrubina e *kernicterus* subsequente.

Se não for observada nenhuma resposta clínica em 48 a 72 horas, um microrganismo resistente pode ser tratado pela adição de um aminoglicosídeo, como gentamicina, 3 a 5 mg/kg por 24 horas, em três doses fracionadas, a cada 8 horas. A ausência de resposta pode ser causada por urolitíase ou anormalidade estrutural do trato urinário. A ultrassonografia dos rins e do trato urinário é habitualmente o próximo exame complementar se não houver defervescência depois de 48 horas de antibioticoterapia. O abscesso perinéfrico que provoca dor persistente e febre pode ser identificado na ultrassonografia. Ele é habitualmente causado por obstrução complicada por infecção. Deve-se efetuar uma drenagem percutânea do abscesso perinéfrico (de preferência, com orientação por tomografia computadorizada ou ultrassonografia) para fins diagnósticos e terapêuticos, além da administração de antibioticoterapia. A pielografia intravenosa ou a urografia com tomografia computadorizada são frequentemente úteis se a ausência de resposta persistir. Uma radiografia panorâmica preliminar e uma radiografia obtida 15 minutos após a administração de meio de contraste intravenoso são frequentemente úteis. Em casos selecionados de infecção ou obstrução persistentes, é necessária a realização de cistoscopia e pielografia retrógrada.

Embora muitas mulheres que apresentam pielonefrite tenham contrações uterinas, elas quase sempre são devidas à febre e consequente hipovolemia. Os tocolíticos devem ser usados com extrema cautela, visto que aumentam de forma acentuada o risco de angústia respiratória. As contrações desaparecem com a administração de líquidos intravenosos (IV) e antibióticos.

A angústia respiratória constitui uma grave complicação sistêmica da pielonefrite. É causada por endotoxinas bacterianas que aumentam a permeabilidade alveolar, com consequente edema pulmonar. É mais comum em mulheres que apresentam taquicardia, taquipneia, transfusão sanguínea, febre de 39,4°C, uso de tocolíticos e líquidos IV em excesso. As pacientes que apresentam sintomas respiratórios devem ser tratadas de modo agressivo e, com frequência, necessitam de internação em uma unidade de terapia intensiva, devido ao possível desenvolvimento de choque.

► Prognóstico

Cunningham relatou que, após um episódio de pielonefrite, ocorre bacteriúria recorrente em 28% das mulheres, com

Quadro 28-1 Esquema antibiótico para a pielonefrite

Antibiótico	Dose	Via de administração	Frequência
Ampicilina mais gentamicina	1-2 g	IV	A cada 4-6 h
	2 mg/kg; em seguida, 1,7 mg/kg	IV	A cada 8 h
Ampicilina/sulbactam	3 g	IV	A cada 6 h
Cefazolina	1-2 g	IV	A cada 6-8 h
Ceftriaxona	1-2 g	IV ou IM	A cada 24 h
Mezlocilina	3 g	IV	A cada 6 h
Piperacilina	4 g	IV	A cada 8 h

IM, intramuscular; IV, intravenosa.

recidiva da pielonefrite em 10% durante a mesma gravidez. Um estudo mais recente conduzido por Wing e colaboradores identificou que 5% das pacientes grávidas apresentaram urocultura positiva apenas duas semanas após completarem o tratamento inicial para pielonefrite. No mesmo estudo, 6,3% tiveram cultura positiva posteriormente no período anteparto, e 6,3% desenvolveram pielonefrite recorrente. Por esse motivo, a terapia supressora com antibióticos, com nitrofurantoína, 100 mg por via oral ao deitar, ou um esquema semelhante, é continuada durante toda a gravidez e no puerpério, frequentemente durante seis semanas (Quadro 28-1). As culturas de urina obtidas mensalmente para a identificação de ITU recorrente podem ter eficiência semelhante à supressão antibiótica para pacientes alérgicas ou que preferem não tomar antibióticos.

As culturas periódicas da urina ajudam a detectar a ocorrência de recidiva. A **recidiva** é definida como uma infecção recorrente pela mesma espécie e cepa específica do microrganismo presente antes do tratamento; esses casos representam uma falha do tratamento. A maioria das recidivas ocorre dentro de duas semanas após a conclusão do tratamento. A **reinfecção** é uma infecção recorrente por uma cepa diferente de bactéria após tratamento bem-sucedido da infecção inicial, ocorrendo depois de três semanas após o término do tratamento.

Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:18-23. PMID: 15625136.

CÁLCULOS URINÁRIOS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Sintomas maternos de obstrução do trato urinário, que podem incluir dor lombar ou no flanco, hematúria e/ou disúria
- ▶ Evidências de cálculos no trato urinário nos exames de imagem

▶ Patogênese

A incidência de cálculos urinários não é alterada pela gravidez. A incidência é de 0,03 a 0,35% das gestações, e ela aumenta à medida que avança a idade gestacional (apenas 20% no primeiro trimestre). Os cálculos provocam obstrução, infecção, dor e hematúria (presentes em 75 a 95% das pacientes, um terço das quais apresenta hematúria macroscópica). Há um aumento na incidência de internação hospitalar recorrente, trabalho de parto e partos prematuros e necessidade de intervenção cirúrgica. As causas dos cálculos urinários em gestantes são as mesmas das mulheres não grávidas: ITU crônica, hipertireoidismo e outras causas de hipercalcúria, gota (ácido úrico) e uropatia obstrutiva. A cistinúria e a oxalúria congênitas ou familiares constituem causas menos comuns. A maioria dos cálculos é composta de cálcio, habitualmente fosfato de cálcio.

O hidroureter fisiológico da gravidez é mais proeminente do lado direito; entretanto, os cálculos ocorrem em ambos os lados com igual frequência. O hidroureter fisiológico da gravidez aumenta a probabilidade de eliminação espontânea do(s) cálculo(s) pela gestante.

▶ Achados clínicos

As pacientes podem apresentar uma variedade de sintomas, incluindo cólicas renais ou ureterais típicas, dor abdominal ou lombar vaga que pode irradiar para a virilha, febre, náusea e vômitos. A paciente pode fornecer uma história de ITU recorrente ou hematúria. A presença de febre, bacteriúria e dor no flanco pode sugerir pielonefrite coexistente devido a uma obstrução. O diagnóstico diferencial deve incluir outros distúrbios abdominais agudos não relacionados com a gravidez (p. ex., apendicite, cólica biliar ou doença do trato biliar, torção dos anexos) e condições relacionadas à gestação (p. ex., descolamento prematuro da placenta, trabalho de parto prematuro, corioamnionite). Quando a febre atribuída à pielonefrite persiste por mais de 48 horas após o início do tratamento com antibióticos parenterais, deve-se avaliar a presença de obstrução devido à urolitíase. Em geral, observa-se a presença de hematúria, que varia de microscópica a macroscópica, embora não seja patognomônica da urolitíase. O índice de suspeita precisa ser alto nas situações clínicas descritas, em pacientes com cultura negativa e suspeita de pielonefrite ou nos casos de hematúria persistente ou ITU recorrente.

O diagnóstico clínico é confirmado pela ultrassonografia do trato urinário. Em um estudo conduzido por Butler e colaboradores em 57 gestantes que tiveram 73 internações para nefrolitíase sintomática no decorrer de um período de 13 anos, os pesquisadores observaram cálculos em 21 de 35 (60%) nos exames de ultrassonografias das vias urinárias e em 4 de 7 (57%) das radiografias de abdome quando foram realizadas como exame inicial. Por outro lado, a urolitíase foi detectada em 93% dos casos (n = 8) em que foi realizada uma pielografia intravenosa como exame complementar inicial. Em casos selecionados, a urografia excretora inclui uma radiografia panorâmica antes da administração do meio de contraste e outra imagem obtida 20 minutos após a injeção do contraste. Esse exame expõe o feto a 0,2 rad. As indicações comuns para a pielografia intravenosa incluem hematúria microscópica e ITU recorrente. Deve-se

obter uma urocultura estéril quando há suspeita de pielonefrite. Métodos alternativos para a avaliação de cálculos no trato urinário durante a gravidez quando a ultrassonografia não é conclusiva incluem urografia com ressonância magnética (que não envolve uma exposição do feto à radioterapia) e urografia com tomografia computadorizada.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial dos cálculos do trato urinário inclui pielonefrite, apendicite, corioamnionite, colecistite e colelitíase. A combinação de exame e urocultura e exames de imagem do abdome e da pelve pode diferenciar esses diagnósticos.

► Complicações

Um recente estudo retrospectivo de coortes conduzido por Swartz e colaboradores, de mulheres internadas para nefrolitíase durante a gestação, apresentou um risco aumentado de parto prematuro *versus* pacientes sem cálculos (razão de chances ajustada = 1,8; intervalo de confiança de 95%, 1,5 a 2,1). Esse achado tem implicações potenciais para o aconselhamento de gestantes com cálculos renais que necessitam de internação hospitalar e possível uso de biomarcadores (p. ex., comprimento cervical ou teste de fibronectina fetal) para uma melhor identificação das gestações de risco. Além disso, pode levar ao tratamento definitivo dos pequenos cálculos assintomáticos em mulheres em idade fértil.

► Tratamento

O tratamento consiste em internação hospitalar, hidratação adequada, cultura e coloração de gram da urina, antibioticoterapia apropriada, correção dos desequilíbrios eletrolíticos e analgesia sistêmica (p. ex., opioides). Pode-se considerar a analgesia epidural para pacientes com dor intensa. A maioria dos cálculos (75 a 85%) é eliminada de forma espontânea, devido, em parte, ao trato urinário normalmente dilatado da gravidez. A paciente deve coar a urina de modo que o cálculo possa ser analisado. A intervenção cirúrgica, como a colocação de *stent* ureteral, extração cistoscópica transuretral de cálculo, drenagem por nefrostomia ou cirurgia aberta, pode ser efetuada por um urologista, quando indicada para dor refratária, sepse, infecção, ausência de resposta à antibioticoterapia ou uropatia obstrutiva. A litotripsia por ondas de choque está contraindicada durante a gravidez, embora tenha sido efetuada inadvertidamente em seis gestações. Mais recentemente, a ureteroscopia e a litotripsia com laser "holmium:YAG" foi realizada com sucesso em oito gestantes com 10 cálculos sintomáticos e dois *stents* ureterais incrustados. Esse aparelho libera energia em uma área localizada, pode ser utilizado com ureteroscópios flexíveis e mostra-se efetivo para cálculos de todas as composições. Foi obtido um sucesso no procedimento em todos os casos exceto 1 (91%), sem nenhuma complicação obstétrica ou urológica.

Ross AE, Handa S, Lingeman JE, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy: An investigation into stone composition. *Urol Res* 2008;36:99–102. PMID: 18470509

Swartz MA, Lydon-Rochelle MT, Simon D, Wright JL, Porter MP. Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol* 2007;109:1099–1104. PMID: 17470589.

Teichman JM. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med* 2004;350:684–693. PMID: 14960744.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A insuficiência renal aguda é definida como uma súbita redução da função renal e da taxa de filtração glomerular.
- As causas mais comuns de insuficiência renal aguda durante a gravidez consistem em pré-eclâmpsia grave e descolamento prematuro da placenta.

► Patogênese

A **insuficiência renal aguda** é definida como um súbito comprometimento da função renal, que leva à retenção de produtos de degradação (p. ex., ureia) e a um desequilíbrio hidreletrolítico. Ocorre raramente na gravidez, porém está associada a uma elevada taxa de mortalidade; por esse motivo, deve ser evitada quando possível e tratada de modo agressivo. A maioria dos casos durante a gravidez resulta de hipovolemia aguda associada a hemorragia obstétrica (placenta prévia, descolamento prematuro da placenta ou hemorragia puerperal), pré-eclâmpsia ou sepse.

Do ponto de vista clínico, a insuficiência renal aguda é um distúrbio em que os rins ficam temporariamente incapazes de realizar suas funções excretora e reguladora. Os níveis sanguíneos de ureia e a concentração sérica de creatinina estão elevados. Sem intervenção imediata, a condição pode resultar em abortamento, baixo peso ao nascer, trabalho de parto prematuro e natimorto. Pode ser necessária a realização de diálise. Embora possam ocorrer contrações prematuras induzidas pela hipotensão durante a diálise, foram relatados numerosos desfechos bem-sucedidos da gestação após diálise durante a gravidez. Nesses casos, a insuficiência renal é mais frequentemente causada por doença renal intrínseca.

À semelhança das pacientes não grávidas, a insuficiência renal aguda pode ser classificada em pré-renal, renal ou pós-renal. Uma fórmula clássica para determinar a causa da insuficiência renal é a excreção fracional de sódio (FENa), que consiste em (sódio urinário/sódio plasmático) dividido por (creatinina urinária/creatinina plasmática). Pode ser também expressa como (sódio urinário × creatinina plasmática) dividido por (creatinina urinária × sódio plasmático). Com ambos os cálculos, a excreção fracional de sódio reflete a quantidade de sódio excretada em comparação com a creatinina. Se os túbulos renais estiverem

funcionantes (p. ex., como na insuficiência pré-renal), a excreção de sódio deve ser inferior à da creatinina, visto que os rins têm um trabalho adicional para manter o sódio. Se os túbulos não estiverem funcionantes (p. ex., na presença de causa renal, necrose tubular aguda), os rins são incapazes de reabsorver o sódio, e o sódio fracional excretado estará elevado. Isso também pode ser medido com os níveis urinários de sódio.

No tipo pré-renal, a insuficiência renal aguda ocorre em consequência de hipoperfusão renal causada por hipovolemia materna (p. ex., hemorragia, hiperêmese gravídica, desidratação, descolamento prematuro da placenta, septicemia), nefrotoxinas circulantes (p. ex., aminoglicosídeos), estenose aórtica ou da artéria renal ou estreitamento da arteríola renal (devido à sepse, a uso de anti-inflamatórios não esteroides [AINEs] e certos corantes), transfusão de sangue incompatível, pré-eclâmpsia-eclâmpsia, coagulação intravascular disseminada e hipoxemia (p. ex., doença pulmonar crônica e insuficiência cardíaca). Na insuficiência pré-renal, a paciente apresenta hipovolemia, com aumento do pulso e redução da pressão arterial. Os exames laboratoriais revelam uma razão entre nitrogênio uréico sanguíneo (BUN) e creatinina sérica acima de 20, FENa abaixo de 1, sódio urinário abaixo de 20 mEq/L (frequentemente menos de 10) e exame de urina com urina concentrada, poucos elementos no sedimento e cilindros hialinos positivos.

As causas renais podem ser divididas em quatro grupos: glomerulares, tubulares, intersticiais e vasculares. Em todos os grupos, a FENa é acima de 1. As causas glomerulares podem incluir lúpus eritematoso sistêmico (LES), glomerulonefrite pós-infecciosa ou glomerulonefrite membranoproliferativa. Nos casos precedentes, são observados baixos níveis de complemento. Na presença de níveis normais de complemento, as causas glomerulares podem consistir em nefropatia por imunoglobulina A, síndrome de Goodpasture ou glomerulonefrite rapidamente progressiva. Em todas as causas glomerulares, o exame de urina revela cilindros hemáticos, hemácias dismórficas e proteína.

Quando a insuficiência renal resulta de comprometimento tubular, é denominada necrose tubular aguda. Pode ser causada por agressão isquêmica, choque e cirurgia. Pode ser também provocada por toxinas, tanto endógenas (magnésio, creatinina fosfoquinase) quanto exógenas (fármacos, corantes, aminoglicosídeos). O exame físico dessas pacientes é normal. O exame de urina também pode ser normal ou pode apresentar cilindros pigmentados marrons. O nível urinário de sódio é superior a 25 mEq/L (frequentemente acima de 60). Neste caso também, a FENa é superior a 1.

A insuficiência renal devido ao comprometimento do interstício pode ser causada por AINE e alergia (frequentemente às penicilinas e cefalosporinas). Verifica-se a presença de eosinófilos no sangue e na urina. As pacientes apresentam febre e erupção cutânea. Se a insuficiência renal for causada por vasculite, pode-se observar um sedimento urinário "telescópico", em que as hemácias, os leucócitos, os corpúsculos de gorduras ovais e todos os tipos de cilindros são observados em quantidades relativamente iguais.

O tipo pós-renal é causado por obstrução urinária devido à presença de cálculo ureteral, tumor retroperitoneal ou outras doenças. A obstrução ureteral bilateral devido a poli-hidrânio é rara. A razão entre BUN e creatinina é habitualmente de cerca de 10.

Prevenção

Na prática obstétrica, a meta deve consistir na prevenção da insuficiência renal aguda, com reposição apropriada de volume para manter um débito urinário adequado. O manejo apropriado das condições obstétricas de alto risco (p. ex., pré-eclâmpsia-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, corioamnionite), a disponibilidade imediata de sangue e evitar o uso de antibióticos nefrotóxicos constituem medidas importantes.

Achados clínicos

A **insuficiência renal aguda** é definida como um débito urinário de menos 400 mL em 24 horas (ou menos de 0,5 mL/kg/h) ou um aumento da creatinina sérica (pelo menos 1,5 vezes). Os níveis de ureia também estão aumentados.

A evolução clínica tem sido dividida em fase oligúrica, fase diurética e fase de recuperação. Na fase oligúrica, o débito urinário cai para menos de 30 mL/h, com acúmulo de ureia e potássio. A paciente desenvolve acidose com elevação dos íons hidrogênio e perda de bicarbonato. Na fase diurética, são eliminados grandes volumes de urina diluída, com perda de eletrólitos, devido à ausência de função dos túbulos renais. À medida que a função tubular retorna ao normal na fase de recuperação, o volume e a composição da urina se normalizam. As manifestações clínicas e as complicações consistem em anorexia, náusea, vômitos, letargia, arritmia cardíaca (secundária ao distúrbio eletrolítico), anemia, infecção renal ou extrarrenal, trombocitopenia, acidose metabólica e desequilíbrio eletrolítico (hipercalcemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia).

Complicações

Sem intervenção imediata, as complicações obstétricas incluem interrupção da gravidez, baixo peso ao nascer, trabalho de parto prematuro e natimorto.

Tratamento

Os tratamentos específicos incluem os seguintes.

A. Tratamento de emergência

As causas subjacentes de insuficiência renal aguda (p. ex., choque hemorrágico) podem exigir tratamento de emergência para a correção do distúrbio subjacente.

B. Medidas cirúrgicas

As medidas cirúrgicas incluem a determinação e a correção de qualquer uropatia obstrutiva ou sepse devido à infecção ovular precoce. Esses problemas devem ser tratados cirurgicamente de modo apropriado. Se a uropatia obstrutiva for estabelecida como causa, indica-se a colocação de um *stent* ureteral ou a realização de nefrostomia. A infecção ovular precoce pode ser removida por dilatação e curetagem. A hipovolemia causada por hemorragia interna ou sangramento uterino pode exigir laparotomia

para ligadura de qualquer vaso sanguíneo hemorrágico ou histerectomia para tratamento definitivo do sangramento uterino.

C. Medidas de rotina

Entre as medidas de rotina, destaca-se a obtenção de um equilíbrio hidreletrolítico. O aporte de líquido pode ser calculado com base no débito urinário, na perda de líquidos de outras fontes (p. ex., diarreia, vômitos) e em perdas insensíveis de cerca de 500 mL/dia (pode ser necessário efetuar uma correção se houver febre). O aporte e a excreção devem ser cuidadosamente anotados. A paciente deve ser pesada diariamente e deve manter um peso constante ou perder peso lentamente (250 g/dia se a temperatura ambiente for de 22 a 23°C). A hipercalemia representa um problema significativo, que pode ser controlado pela administração de glicose e insulina. A alimentação deve ser rica em calorias e carboidratos e com baixo teor de proteínas e eletrólitos. Pode-se administrar uma alimentação parenteral se houver náusea e vômitos. Os antibióticos profiláticos não devem ser usados, porém as infecções reconhecidas podem ser tratadas com antibióticos sem efeitos tóxicos renais. Quando possível, deve-se evitar o uso de cateteres vesicais de demora.

D. Diálise

A diálise está indicada se os níveis séricos de potássio aumentarem para 7 mEq/L ou mais, se os níveis séricos de sódio forem de 130 mEq/L ou menos, se o nível sérico de bicarbonato for de 13 mEq/L ou menos, os níveis de BUN forem acima de 120 mg/dL, ou se houver incrementos diários de 30 mg/dL em pacientes com sepse, e houver venenos ou toxinas passíveis de diálise. São aplicados diferentes critérios para a insuficiência renal no período anteparto com manutenção da gravidez. Nesses casos, a diálise é instituída mais cedo no processo em consideração ao bem-estar fetal. Embora critérios específicos não tenham sido firmemente estabelecidos, um critério comumente usado consiste em níveis de BUN de 60 mg/dL.

E. Circunstâncias especiais: púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolíticoourêmica

A púrpura trombocitopênica trombótica e a síndrome hemolíticoourêmica (PTT-SHU) caracterizam-se pela associação inexplicada de trombocitopenia e anemia microangiopática. Pode ocorrer insuficiência renal causada por microangiopatia trombótica. Tradicionalmente, considera-se a presença de PTT quando as anormalidades neurológicas são predominantes e a insuficiência renal aguda é mínima ou inexistente, enquanto se considera o diagnóstico de SHU quando a insuficiência renal aguda é predominante e as anormalidades neurológicas são mínimas ou inexistentes. A insuficiência renal pode ocorrer na PTT ou na SHU associadas à gravidez, embora seja mais prevalente entre pacientes com SHU. O tratamento ideal da PTT-SHU que se desenvolve em associação à gravidez inclui o parto, visto que a distinção da pré-eclâmpsia pode não ser possível, porém é igual, nos demais aspectos, àquela de pacientes que não estão grávidas.

As pacientes que foram tratadas com infusão de plasma, com ou sem plasmaférese, em uma série tiveram uma melhora da sobrevida.

Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004;114:5–14. PMID: 15232604.

Selcuk NY, Odabas AR, Cetinkaya R, Tonbul HZ, San A. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989–1999). *Ren Fail* 2000;22:319–327. PMID: 10843242.

DOENÇA RENAL CRÔNICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A doença renal crônica é definida por lesão renal persistente com comprometimento da função renal.
- ▶ O prognóstico para o desfecho da gravidez depende do grau de comprometimento renal.

▶ Patogênese

A doença renal crônica, outrora considerada como contraindicação absoluta para a gravidez, é, hoje, encontrada com muito mais frequência, visto que o prognóstico tornou-se muito mais favorável nesses últimos 30 anos. Hoje, o melhor indicador prognóstico é o grau de doença renal (leve, moderada ou grave) presente antes da gravidez.

Para a doença leve (creatinina abaixo de 1,5 mg/dL), a maioria das mulheres não tem nenhum problema, e a gestação progride sem qualquer dificuldade. Na presença de doença renal moderada (creatinina 1,5 a 3 mg/dL), o desfecho para o feto é habitualmente satisfatório (superior a 90%), porém o estado materno frequentemente deteriora (em até 40% dessas mulheres). Em caso de doença grave (creatinina acima de 3 mg/dL), as mulheres são habitualmente inférteis, e, caso venham a engravidar, o desfecho tanto para o feto quanto para a paciente é péssimo.

As alterações fisiológicas normais observadas durante a gravidez são diferentes em mulheres com doença renal crônica. A taxa de filtração glomerular aumenta, porém com frequência apenas naquelas com doença leve. Em geral, a proteinúria aumenta mais de duas vezes em mulheres com doença renal subjacente. É interessante assinalar, entretanto, que até mesmo a proteinúria na faixa nefrótica não é considerada em si prejudicial para a paciente ou para o feto.

Apesar de todas as generalizações precedentes, é difícil aconselhar uma mulher baseando-se tão somente nos níveis séricos de creatinina. Isso se deve ao fato que as doenças renais específicas tendem a se comportar diferentemente umas das outras. Por conseguinte, é importante conhecer o distúrbio subjacente da paciente antes de tratá-la durante a gravidez. Além disso, a presença de hipertensão antes da concepção, independentemente

Quadro 28-2 Estágios da doença renal crônica

Estágio	Descrição	TFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Lesão renal com TFG normal ou elevada	≥ 90
2	Lesão renal com redução leve da TFG	60-89
3	Redução moderada da TFG	30-59
4	Redução pronunciada da TFG	15-29
5	Insuficiência renal	< 15 ou diálise

TFG, taxa de filtração glomerular.

(Da National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Supl 1):S1-S266.)

da função renal e dos níveis séricos de creatinina da paciente, aumenta o risco tanto para a mãe quanto para o feto. Entretanto, pode-se fazer uma generalização segundo a qual as mulheres com doença renal crônica correm risco aumentado de desenvolver hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Por conseguinte, todas as mulheres devem ser observadas cuidadosamente à procura dessas doenças.

Convém ressaltar que os dados sobre a doença renal crônica e a gravidez baseiam-se, em sua maioria, em dados retrospectivos e de observação apenas.

► Achados clínicos

O estadiamento da doença renal crônica pode ser efetuado com base na taxa de filtração glomerular da paciente (Quadro 28-2). As mulheres com doença renal crônica também podem apresentar algum grau de elevação dos níveis séricos de creatinina.

► Complicações

A doença renal crônica está associada a um risco aumentado de várias complicações obstétricas, incluindo pré-eclâmpsia, prematuridade, restrição do crescimento intrauterino e perda da gravidez. O risco dessas complicações aumenta com os níveis séricos crescentes de creatinina da mãe.

► Tratamento

Se possível, as diretrizes gerais para o tratamento de pacientes com doença renal crônica começam com aconselhamento antes da concepção. A gravidez deve ser desencorajada para pacientes com nível sérico de creatinina acima de 1,5 (alguns profissionais elevam esse valor para até 2,0, sobretudo se a paciente for normotensa), ou, pelo menos, a paciente deve estar totalmente ciente de que a gravidez pode ter um péssimo desfecho para o feto e para ela própria. Com efeito, cerca de 40% das mulheres com esse nível de doença renal crônica podem sofrer um declínio irreversível da taxa de filtração glomerular, que é maior do que o previsto com base na evolução prévia da paciente. As pacientes com doença mais do que mínima devem ser tratadas

concomitantemente por um especialista em medicina materno-fetal e por um nefrologista ou internista familiarizado com o tratamento das doenças renais. A pressão arterial deve ser rigorosamente controlada. Os valores laboratoriais basais devem incluir níveis séricos de creatinina, eletrólitos, albumina e colesterol/triglicerídeos (para pacientes nefríticas), e alguns especialistas acrescentam provas de função hepática basais, ácido úrico e nível de lactato desidrogenase para auxiliar no diagnóstico subsequente de pré-eclâmpsia sobreposta. Além disso, deve-se obter uma coleta de urina de 24 horas para proteínas e depuração da creatinina. As pacientes devem ser acompanhadas rigorosamente e começar a monitoração fetal não invasiva com cerca de 32 semanas de gestação. O tratamento com ácido acetilsalicílico infantil e cálcio para a prevenção da pré-eclâmpsia devem ser considerados nessas pacientes depois de 10 semanas de gestação.

A. Glomerulonefrite

A glomerulonefrite aguda é rara durante a gravidez, com uma incidência estimada de um em 40.000 gestações. A condição está associada a um aumento das mortes perinatais. A evolução clínica mostra-se variável durante a gravidez e pode ser facilmente confundida com pré-eclâmpsia. Em algumas pacientes, a glomerulonefrite regride no início da gestação, com normalização da função renal. A hematúria microscópica com cilindros hemáticos constitui um achado comum na glomerulonefrite aguda. O tratamento assemelha-se ao da paciente não grávida e consiste em controle da pressão arterial, profilaxia da insuficiência cardíaca congestiva, administração de líquidos e eletrólitos e acompanhamento rigoroso.

O desfecho da gravidez na presença de glomerulonefrite crônica depende do grau de comprometimento funcional dos rins, dos níveis de pressão arterial antes da concepção e da histologia exata da glomerulonefrite. Para pacientes com glomerulonefrite ativa, o principal risco para a gravidez consiste em pré-eclâmpsia sobreposta. As condições associadas a um desfecho fetal péssimo incluem hipertensão preexistente, proteinúria grave durante o primeiro trimestre, hialinose focal e segmentar primária e esclerose. É possível antecipar uma gravidez bem-sucedida, embora se espere uma redução da função renal. Observa-se um aumento na incidência de restrição do crescimento intrauterino, trabalho de parto prematuro, descolamento prematuro da placenta e morte fetal intrauterina. A assistência pré-natal de rotina deve incluir provas periódicas de função renal, controle da pressão arterial, avaliação do crescimento do feto na ultrassonografia e avaliação anteparto para bem-estar fetal. A hipertensão, quando presente por ocasião da concepção, correlaciona-se com o agravamento da função renal materna durante a gestação. Indica-se um parto prematuro após avaliação da maturidade pulmonar, quando apropriado.

B. Nefrite do lúpus

Não se sabe ao certo se as pacientes com LES têm mais tendência a apresentar uma exacerbação durante a gravidez. Entretanto, sabe-se que existe maior probabilidade de exacerbação se a paciente tiver doença ativa por ocasião da concepção. Por esse motivo, muitos médicos recomendam adiar a gravidez até que

o LES esteja em remissão por 6 a 12 meses. Isso pode diminuir o risco de exacerbação de 66 para 33%. O que parece ocorrer de fato é que a gravidez em si não provoca exacerbação. Em estudos controlados de pequeno porte, a frequência de exacerbações não foi diferente entre mulheres grávidas e não grávidas com LES. Se houver exacerbação, podem ocorrer manifestações renais graves. A prednisona e outros agentes imunossupressores têm sido usados com sucesso durante a gravidez.

As pacientes com LES, assim como outras pacientes com doenças renais, também têm um pior prognóstico na presença de hipertensão pré-gestacional. Entretanto, o LES especificamente apresenta um prognóstico péssimo associado aos anticorpos antífosfolípídeo e anticoagulante lúpico.

C. Esclerose sistêmica e periarterite nodosa

Para pacientes com essas doenças, o desfecho materno e da gestante são ruins. A maior parte da literatura (que é escassa) descreve um péssimo desfecho fetal, aceleração da hipertensão materna e morte materna ocasional. Existem alguns dados recentes que mostram um melhor prognóstico com o tratamento com inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA); todavia, no momento atual, a maioria das autoridades aconselha essas mulheres a não engravidar e recomenda o término precoce da gestação, se possível.

D. Nefropatia diabética

A nefropatia diabética refere-se a pacientes diabéticas com proteinúria de 300 mg/dia. É mais comumente observada em pacientes com diabetes tipo 1 pré-gestacionais; entretanto, à medida que a idade da população de gestantes avança, um maior número de mulheres com diabetes tipo 2 apresenta nefropatia diabética na ocasião em que engravidam.

No momento atual, a sobrevida perinatal nessas pacientes é de cerca de 95%, em comparação com 99% para a população geral. A gravidez não parece agravar a função renal em pacientes com comprometimento leve em condições basais (nível sérico de creatinina abaixo de 1,5, depuração da creatinina acima de 80 mL/min); entretanto, as pacientes com disfunção renal moderada ou grave em condições basais têm seu estado agravado à medida que a gestação progride. Não se sabe ao certo se a gravidez agrava a função renal *de longo prazo* dessas pacientes. Alguns estudos sugerem que, para mulheres com disfunção renal grave, as que ficam grávidas evoluem mais cedo para a insuficiência renal do que aquelas que não engravidam.

Pode-se evitar parte da deterioração renal com o controle rigoroso da pressão arterial durante a gravidez. Como os inibidores da ECA estão geralmente contraindicados durante esse período, pode-se utilizar em seu lugar um bloqueador dos canais de cálcio para controlar a hipertensão, visto que esses fármacos também têm propriedades protetoras para os rins.

E. Nefropatia por refluxo

A nefropatia por refluxo é uma doença do sistema urinário que começa na infância. Trata-se de uma doença comum e geralmente branda. As mulheres têm, em sua maioria, a função renal

preservada e são normotensas; em consequência, a gestação segue uma evolução normal. A única complicação significativa que ocorre consiste em bacteriúria e infecções do trato urinário. Por conseguinte, essas pacientes devem ser submetidas ao rastreamento frequente para bacteriúria e tratadas de acordo. Além disso, como a doença pode ser herdada, é necessário avaliar o lactente após o nascimento para pesquisa dessa condição.

F. Doença renal policística

Embora a forma recessiva seja muito rara e extremamente grave, a doença renal policística autossômica dominante é mais comum e tem sido relatada durante a gravidez. Como outras doenças renais, essas pacientes evoluem normalmente durante a gravidez se não tiverem hipertensão nem disfunção renal grave no início. Neste caso também, à semelhança das outras doenças, essas pacientes têm mais tendência a desenvolver hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Todavia, também são mais sujeitas a desenvolver infecções do trato urinário.

G. Rim único

O rim único pode resultar de uma aberração do desenvolvimento ou da doença exigindo a remoção de um rim. O rim remanescente pode estar anormalmente desenvolvido ou pode ter uma localização baixa, talvez até mesmo dentro da pelve verdadeira. Um segundo rim pequeno e praticamente sem função pode não ser identificado pelos exames complementares habituais. Em geral, ocorre hipertrofia anatômica e funcional do rim, que se agrava com a gravidez. Essas pacientes devem ser avaliadas antes da concepção para a presença de infecção. Se a função renal estiver normal, não há nenhuma contraindicação para a gravidez e espera-se um bom desfecho.

Durante a gravidez, a infecção de um rim único deve ser tratada de modo agressivo. Foi relatada uma taxa aumentada de pré-eclâmpsia na presença de rim único.

H. Transplante renal

Cerca de 0,5% das mulheres que foram submetidas a transplante na idade reprodutiva conseguem engravidar. Várias grandes séries documentam desfechos bem-sucedidos da gravidez após transplante renal. As pacientes com função renal adequada antes de engravidar têm pouca ou nenhuma deterioração da função do enxerto durante a gravidez. A probabilidade de rejeição do enxerto durante a gestação permanece a mesma que a de mulheres não grávidas. Para pacientes submetidas a transplante renal que consideram a possibilidade de gravidez, a obtenção de níveis séricos estáveis de creatinina de menos 1,4 mg/dL identifica um grupo com mais tendência a ter um desfecho obstétrico sem complicação (97% vs. 75% para pacientes com níveis séricos mais elevados de creatinina). Não foi constatado nenhum aumento na taxa de aborto espontâneo.

As pacientes devem aguardar dois anos após a realização de transplante para tentar engravidar. Podem aguardar apenas um ano se o rim for de um doador aparentado vivo. Essa conduta visa evitar a ocorrência de rejeição. Apesar dessa recomendação, as mulheres que não aguardam esse período tendem mesmo

assim a ter uma gravidez bem-sucedida. As pacientes devem ter um nível sérico de creatinina inferior a 2 (e, de preferência, inferior a 1,5), bem como ausência de sinais de rejeição antes de engravidar. As pacientes não devem apresentar hipertensão ou devem ficar normotensas com medicação antes da concepção.

Os fármacos usados para impedir a rejeição devem ter a sua dose reduzida para níveis de manutenção (prednisona, 15 mg/dia ou menos, e azatioprina, 2 mg/kg/dia ou menos; não foi estabelecida uma dose segura para a ciclosporina, embora deva ser mantida abaixo de 5 mg/kg/dia, se possível). Os níveis dos agentes imunossupressores devem ser verificados com frequência, visto que tendem a diminuir durante a gravidez. As pacientes em uso de esteroides devem efetuar um rastreamento precoce para intolerância à glicose. Os eletrólitos e as provas de função hepática devem ser verificados a cada seis meses.

O risco de infecção é consideravelmente maior durante a gravidez em pacientes submetidas a transplante renal. Pode ocorrer infecção primária ou reativada por herpes vírus ou citomegalovírus. Observa-se também uma taxa mais elevada de antígeno de superfície da hepatite B sérica em pacientes submetidas à diálise.

O tipo de parto depende principalmente das indicações obstétricas. Em pacientes com necrose asséptica das articulações do quadril ou com outra distrofia óssea em consequência de doença prolongada, pode ser necessária a cesariana. O parto vaginal deve constituir a meta para pacientes com transplante renal. Um rim transplantado na pelve falsa geralmente não provoca obstrução levando à distocia. Se a cesariana estiver indicada, deve-se ter muita cautela para não lesionar o rim transplantado, visto que ele está localizado na pelve.

O parto prematuro, tanto espontâneo quanto indicado, é comum (45 a 60%). Podem ocorrer restrição do crescimento intrauterino e anormalidades fetais causadas pelos agentes imunossupressores administrados à mãe.

I. Doença renal crônica exigindo diálise

Diferentemente do desfecho extremamente ruim da gravidez assinalado na literatura mais antiga, existem dados de que as mulheres submetidas à diálise têm uma probabilidade de cerca

de 50% de dar à luz a uma criança viva, embora frequentemente com restrição do crescimento ou prematura. Existem várias diferenças no manejo da diálise relacionadas com a gravidez:

- As necessidades de eritropoietina são maiores para manter uma concentração apropriada de hemoglobina.
- É necessária uma monitoração dos batimentos cardíacos fetais e das contrações uterinas, visto que a diálise pode induzir hipotensão ou insuficiência placentária.
- A placenta produz vitamina D, de modo que pode ser necessário reduzir a dose de calciferol para evitar a hipercalcemia.
- Como a gravidez é um estado hipercoagulável, pode ser necessária uma maior dose de heparina durante a diálise.

► Prognóstico

Para a doença branda (nível sérico de creatinina abaixo de 1,5 mg/dL), a maioria das mulheres tem uma evolução normal, e a gestação progride sem dificuldade. Na presença de doença renal moderada (nível de creatinina de 1,5 a 3 mg/dL), o desfecho fetal é habitualmente bom (mais de 90%), porém o estado materno frequentemente deteriora (em até 40% dessas mulheres). Na presença de doença grave (nível de creatinina acima de 3 mg/dL), as mulheres são habitualmente inférteis, e, caso venham a engravidar, o desfecho é péssimo tanto para o feto quanto para a paciente.

Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of pregnancy after transplantation. In: Cecka JM, Terasaki PI (eds): *Clinical Transplants*. Los Angeles, CA: UCLA Immunogenetics Center; 2002, p. 97. PMID: 12971441.

Bar J, Ben-Rafael Z, Padoa A, Orvieto R, Boner G, Hod M. Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol* 2000;53:437-444. PMID: 10879663.

Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003;348:2330-2338. PMID: 12788998.

Lindheimer MD, Davison JM, Katz AL. The kidney and hypertension in pregnancy: Twenty exciting years. *Semin Nephrol* 2001;21:173-189. PMID: 11245779.

Distúrbios gastrintestinais durante a gravidez

Chad K. Klauser, MD
Daniel H. Saltzman, MD

29

HIPERÊMESE GRAVÍDICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A hiperêmese gravídica é definida como a ocorrência de náusea, ânsia de vômito ou vômitos intratáveis e inexplicados, que começam no primeiro trimestre de gravidez, resultando em desidratação, cetonúria e normalmente perda de peso de mais de 5% do peso corporal antes da gestação.
- ▶ Os sintomas surgem entre três e cinco semanas de gravidez, e 80% deles regredem com 20 semanas de gestação.
- ▶ O tratamento frequentemente consiste em evitar estímulos nocivos, uso de medicamentos para aliviar a náusea e os vômitos, hidratação e possivelmente hospitalização.

▶ Patogênese

A hiperêmese gravídica (HEG) acomete 0,3 a 2% das mulheres grávidas. Em grande parte, a patogênese é desconhecida, e os possíveis fatores contribuintes consistem em níveis elevados de gonadotrofina coriônica humana (hCG), estradiol e, provavelmente, progesterona. É mais comum entre mulheres mais jovens e entre aquelas com história de cinetose, enxaqueca e náusea e vômitos associados ao uso de contraceptivos orais. É observada mais comumente em mulheres com múltiplas gestações; e as pacientes com irmãs ou com mãe que apresentaram HEG têm maior tendência a serem acometidas.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A HEG está associada a náusea e a vômitos intensos, que podem resultar em desidratação, perda de peso e, com frequência, isolamento social e impacto negativo sobre o relacionamento com a família e os amigos. As pacientes com HEG, mais do que as

náuseas e os vômitos da gravidez, tendem a apresentar início mais precoce e maior duração desses sintomas. Pode-se observar também um excesso de salivação (ptialismo) em um subgrupo de mulheres com HEG.

B. Achados laboratoriais

Podem ocorrer supressão do hormônio estimulante da tireoide (TSH)/elevação da tiroxina livre e níveis elevados de enzimas hepáticas, bilirrubina, amilase e lipase em pacientes com náuseas e vômitos intensos; essas anormalidades são transitórias e desaparecem com a melhora da HEG.

C. Exames de imagem

Não há necessidade de nenhum exame de imagem para o diagnóstico da hiperêmese; entretanto, podem ser realizados para excluir outras condições, como pancreatite, colecistite ou lesões intracranianas.

▶ Diagnóstico diferencial

Deve-se suspeitar de outras condições clínicas se o início das náuseas e vômitos intensos for observado após nove semanas de gestação. O diagnóstico diferencial da HEG tardia deve incluir gastroenterite, gastroparesia, doença do trato biliar, hepatite, doença ulcerosa péptica, pancreatite, apendicite, pielonefrite, torção de ovário, cetoacidose diabética, enxaqueca, toxicidade medicamentosa ou abstinência, transtornos psicológicos, esteatose hepática aguda da gravidez e pré-eclâmpsia.

▶ Complicações

As complicações maternas da HEG podem incluir encefalopatia de Wernicke, necrose tubular aguda, mielinólise pontina central, laceração de Mallory-Weiss do esôfago, pneumomediastino e avulsão esplênica. Além disso, foi relatada uma carga psicológica significativa da doença, com depressão, ansiedade e perda do trabalho observadas frequentemente entre gestantes com HEG persistente ou grave. Felizmente, nenhuma complicação fetal

definida foi associada à HEG. Um estudo realizado mostrou que mulheres com HEG que ganham menos de 7 kg durante toda a gravidez apresentam risco ligeiramente maior de baixo peso ao nascer e prematuridade. Entretanto, não há nenhuma anomalia congênita nem risco aumentado de abortamento ou natimorto.

► Tratamento

O tratamento da HEG começa com medidas de apoio, incluindo hidratação e suplementação vitamínica (em particular tiamina para evitar o desenvolvimento de encefalopatia de Wernicke). Medidas não farmacológicas, como acupuntura, hipnoterapia, evitar deflagradores definidos de náusea, consumir chás de ervas, vitamina B₆ e gengibre, podem ajudar a aliviar a náusea e os vômitos em um subgrupo de pacientes. Os anti-histamínicos são a classe de medicamentos que tem se mostrado eficaz e com uma longa história de segurança no uso durante a gestação. Outros antieméticos podem ser utilizados em um algoritmo que equilibra segurança e eficácia (Quadro 29-1). Foi também constatado que as pacientes beneficiam-se do contato frequente com o médico ou com um programa de serviço de enfermagem ambulatorial. Se a perda de peso persistir apesar do tratamento, é necessário proceder a uma suplementação nutricional com sonda enteral ou nutrição parenteral. Se houver necessidade de hospitalização, a paciente é habitualmente internada antes de oito semanas.

Quadro 29-1 Uso seguro e efetivo de antieméticos

Náusea e vômitos que interferem na rotina diária

Vitamina B₆, 10-30 mg VO, 3-4 vezes/dia

Sintomas persistentes depois de 48 horas: acrescentar doxilamina, 12,5 mg VO, 3-4 vezes/dia.

Sintomas persistentes depois de 48 horas — substituir a doxilamina por outro anti-histamínico:

Prometazina, 12,5-25 mg VO ou VR a cada 4 horas

Dimenidrinato, 50-100 mg VO ou VR a cada 4-6 horas

Considerar tratamentos alternativos em qualquer momento desta sequência:

Acupuntura ou acupressão, comprimidos de gengibre, 250 mg 4 vezes/dia

Sintomas persistentes, com ou sem desidratação

Proclorperazina, 25 mg a cada 12 horas, VR

OU

Metoclopramida, 5-10 mg a cada 8 horas, VO ou IV

OU

Trimetobenzamida, 250 mg a cada 6-8 horas, VR

Desidratação ou perda de peso

Tiamina, 100 mg IV ao dia, durante 3 dias; continuar a tiamina em suplemento MVI diariamente.

Ondansetrona, 8 mg a cada 8-12 horas, IV ou VO

OU

Metilprednisolona, até 16 mg 3 vezes/dia, durante 3 dias; reduzir gradualmente durante 2 semanas até a menor dose efetiva; a duração total do tratamento é de 6 semanas.

Incapaz de manter o peso corporal

Instituir a nutrição enteral ou parenteral total

IV, via intravenosa; MVI, multivitamínico; VO, via oral; VR, via retal.

► Prognóstico

Em mais de 50% das mulheres, ocorre resolução dos sintomas com 16 semanas de gestação; em 80%, ocorre com 20 semanas. Todavia, em aproximadamente 10% dos casos, as gestantes apresentam algum grau de náusea e vômitos intensos durante a gravidez. Foi constatado que a HEG sofre recidiva em até 80% das gestações subsequentes; todavia, o tratamento clínico agressivo mais precoce, antes do aparecimento de sintomas significativos, demonstrou reduzir tanto a gravidade quanto a taxa de recidiva global em futuras gestações.

Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23(4):549-564. PMID: 19261546.

Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35:401-417. PMID: 18760227.

Niebyl JR. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010;363:1544-1550. PMID: 20942670.

DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Dor epigástrica, anorexia, náusea e vômitos pós-prandiais ou plenitude abdominal.
- A incidência e a gravidade da doença ulcerosa péptica (DUP) diminuem durante a gravidez, enquanto os sintomas de dispepsia podem aumentar entre esse grupo de mulheres.
- A esofagogastroduodenoscopia é geralmente considerada segura durante a gravidez, e sua realização é recomendada para a avaliação da DUP, quando os sintomas são graves e não respondem ao tratamento clínico.

► Patogênese

As úlceras pépticas representam uma erosão da mucosa gastrintestinal, que se estende por meio da lâmina muscular da mucosa. Na maioria dos casos, as úlceras pépticas são causadas pela infecção por *Helicobacter pylori* ou pelo uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Essas exposições afetam a função da mucosa gástrica e o reparo por meio de alterações da secreção gástrica de ácido, metaplasia gástrica e resposta imune. A incidência de DUP durante a gravidez é de aproximadamente uma em 4.500 gestações, em comparação com aproximadamente uma por 1.000 indivíduos da população geral. Esse achado pode estar relacionado ao fato de que muitos dos fatores de risco/exacerbação para a DUP são menos comuns durante a gravidez, incluindo tabagismo, uso de AINEs e consumo de álcool. As úlceras são cinco vezes mais comuns no duodeno do que no estômago.

► Prevenção

Embora a DUP seja multifatorial, na ausência de *H. pylori*, a abstinência do tabagismo e o uso limitado de ácido acetilsalicílico,

AINEs, e bebidas alcoólicas podem diminuir tanto a incidência de ocorrência primária quanto a recidiva.

► Achados clínicos

Os sinais clássicos de úlcera gástrica ou duodenal estão relacionados à dor epigástrica em queimação, que é aliviada pela ingestão de alimentos ou por antiácidos. A DUP deve ser diferenciada da esofagite de refluxo ou pirose simples, que ocorre comumente durante a gravidez. As pacientes com úlcera gástrica ou duodenal queixam-se mais frequentemente de desconforto, mais do que de dor, e descrevem essa sensação como "acidez", queimação ou indigestão. A dor causada por uma úlcera duodenal ocorre dentro de várias horas após a ingestão de alimentos durante o dia, é de ocorrência noturna e é aliviada pela ingestão de alimentos. As gestantes tendem a apresentar sintomas mais leves do que as pacientes não grávidas.

Com mais frequência, o diagnóstico é confirmado pela visualização endoscópica da cratera da úlcera no estômago ou no duodeno. As radiografias do trato gastrointestinal alto com exame baritado são habitualmente evitadas durante a gravidez, em virtude da exposição à radioterapia e visto que a endoscopia constitui um método diagnóstico mais direto. A presença de *H. pylori* pode ser confirmada com base na histologia de material de biópsia, cultura ou teste da urease.

► Diagnóstico diferencial

A DUP deve ser diferenciada de outros problemas gastrintestinal comuns durante a gravidez, como doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), náusea e vômitos da gravidez, HEG, pancreatite, colecistite aguda, hepatite viral, apendicite, esteatose hepática da gravidez e síndrome do intestino irritável. A DRGE é extremamente comum durante a gravidez e pode ser parcialmente diferenciada da DUP pelos achados de dor que se irradia para o pescoço, dor exacerbada pelo consumo de bebidas ácidas e pela posição deitada. Outros sintomas mais comumente observados na DRGE incluem asma noturna, rouquidão, laringite ou doença periodontal. A pancreatite caracteriza-se por dor exacerbada com a ingestão de alimentos, dor que se irradia para as costas e presença de leucocitose ou pirexia. Além disso, os níveis séricos de amilase e lipase geralmente estão elevados na pancreatite. A colecistite aguda também está associada a uma exacerbação após a ingestão de refeições gordurosas, dor no quadrante superior direito, febre e leucocitose. A hepatite aguda é diagnosticada pela sorologia, enquanto a apendicite apresenta dor abdominal de início agudo, hipersensibilidade de rebote, febre, leucocitose e anorexia.

► Complicações

As complicações da DUP ocorrem com muito menos frequência na gravidez do que na população geral. Relatos de casos documentaram a ocorrência de complicações como hematemese, perfuração e obstrução gastrintestinal durante a gravidez. Em geral, o feto não sofre efeitos adversos, a não ser que a mãe tenha comprometimento significativo. Um estudo retrospectivo propôs um pequeno risco aumentado de baixo peso ao nascer

e parto prematuro em mulheres com diagnóstico de DUP em comparação às gestantes sem a doença.

► Tratamento

A DUP documentada é tratada sintomaticamente durante a gravidez, evitando os alimentos que desencadeiam sintomas e usando antiácidos e sucralfato. A paciente pode receber orientações de suporte sobre o abandono do tabagismo, repouso no leito e evitar situações de estresse. Para os casos de sintomas persistentes, pode-se administrar um antagonista H_2 , como cimetidina ou ranitidina. Na presença de sintomas persistentes, pode-se acrescentar um inibidor da bomba de prótons, como o lansoprazol, ao esquema medicamentoso. O sucesso da erradicação do *H. pylori* é de 90% com o uso de um antibiótico, como amoxicilina ou claritromicina, um composto de bismuto e um inibidor da bomba de prótons. Tanto os antagonistas H_2 quanto os inibidores da bomba de prótons foram extensamente estudados quanto aos efeitos teratogênicos, e nenhum achado anormal significativo foi associado a seu uso durante a gravidez.

Chen Y, Lin HC, Lou HY. Increased risk of low birthweight, infants small for gestational age, and preterm delivery for women with peptic ulcer. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:164. PMID: 20113692.

Engemise S, Oshowo A, Kyei-Mensah A. Perforated duodenal ulcer in the puerperium. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:407–410. PMID: 18642012.

Parikh N, Howden CW. The safety of drugs used in acid-related disorders and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:529–542. PMID: 20951916.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A doença de Crohn é uma subcategoria da doença inflamatória intestinal (DII), caracterizada pelo seu início insidioso, episódios de febre baixa, diarreia, dor no quadrante inferior direito e doença perianal, com formação de abscessos e fístulas. As evidências radiográficas incluem ulceração, estenoses ou fístulas do intestino delgado ou do colo. Pode acometer qualquer segmento do trato gastrintestinal, desde a boca até o ânus.
- A colite ulcerativa é a outra subcategoria de DII, que se manifesta com diarreia sanguinolenta, cólicas abdominais inferiores, urgência fecal, anemia e baixos níveis séricos de albumina. O diagnóstico é estabelecido mediante sigmoidoscopia, e a doença acomete apenas o colo.

► Patogênese

A doença inflamatória intestinal (DII) acomete atualmente cerca de 500.000 indivíduos nos EUA. Existem duas categorias principais de DII: a doença de Crohn e a colite ulcerativa.

A colite ulcerativa caracteriza-se por episódios recorrentes de inflamação, que atingem a mucosa do colo. As lesões afetam o colo de modo contínuo. Em contrapartida, a doença de Crohn caracteriza-se por uma inflamação que atinge toda a espessura da parede intestinal e está associada a "lesões descontínuas" no intestino, que são separadas por áreas não afetadas. A doença de Crohn pode acometer qualquer área do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, porém o íleo distal constitui a região mais comumente afetada.

Embora a causa das lesões inflamatórias seja pouco elucidada, foram identificados fatores de risco. A maioria dos casos de DII manifesta-se inicialmente entre 15 e 40 anos de idade. Ambos os tipos de DII são mais comuns em indivíduos de ascendência judia. A doença também pode exibir um componente hereditário, visto que uma história familiar de DII aumenta o risco de desenvolvimento da doença.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Tanto a doença de Crohn quanto a colite ulcerativa frequentemente acometem as mulheres durante os anos reprodutivos e apresentam riscos semelhantes durante a gravidez, bem como tratamento semelhante. Nessas condições, as principais queixas consistem em cólicas, dor abdominal inferior e diarreia. Podem ocorrer perda de peso e anorexia, bem como desequilíbrio eletrolítico e diarreia intensa.

B. Exames complementares

A sigmoidoscopia flexível é considerada segura durante a gravidez e é preferida à colonoscopia, a não ser que seja considerada crítica para a tomada de decisões quanto ao tratamento. O diagnóstico é estabelecido pelo achado de ulcerações intestinais características e exclusão de diagnósticos alternativos.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da DII inclui infecção entérica, isquemia intestinal, diverticulite, amiloidose, diarreia da síndrome de imunodeficiência adquirida, doença celíaca e alterações induzidas por AINE.

► Complicações

As complicações raras da DII durante a gravidez consistem em ganho de peso inadequado da mãe, perfuração intestinal, megacolo tóxico e obstrução. As taxas de fertilidade na presença de colite ulcerativa e doença de Crohn assemelham-se às taxas baixas. Além disso, as mulheres com DII tendem a sofrer mais exacerbações durante a gravidez (34% de probabilidade por ano) do que quando não estão grávidas (32% de probabilidade por ano).

Tanto a colite ulcerativa quanto a doença de Crohn estão associadas a um risco aumentado de abortamento no primeiro trimestre, nascimento prematuro e lactentes pequenos para a idade gestacional, bem como a uma taxa aumentada de parto por cesariana. As mulheres que tiveram aumento da atividade da doença

por ocasião da concepção apresentaram o maior aumento significativo na taxa desses desfechos obstétricos adversos. Foram obtidos dados contraditórios no que se refere à ocorrência de anomalias congênitas, e alguns mostraram um risco aumentado na presença de colite ulcerativa, mas não na doença de Crohn. Esses achados não são consistentes e podem estar associados aos medicamentos utilizados durante a gravidez.

► Tratamento

O tratamento para a DII consiste em mudanças dietéticas e medicamentos. A nutrição parenteral total pode ser necessária em casos extremos por determinado período de tempo durante a gravidez. A sulfassalazina é um fármaco de primeira linha frequentemente utilizado, que atravessa a placenta, mas que não tem sido associado a um risco aumentado de defeitos congênitos ou perda da gravidez. Deve-se administrar suplemento de ácido fólico como adjuvante da sulfassalazina. Os esteroides também são utilizados com frequência para os casos moderados a graves de DII, com possível associação a lactentes com baixo peso ao nascer e risco aumentado de fissura labiopalatal (quando administrados com menos de 10 semanas e em altas doses). Os agentes imunossupressores, como azatioprina e 6-mercaptopurina, podem ser usados nos casos refratários, embora haja uma preocupação quanto à mielotoxicidade fetal potencial, bem como abortamento e parto prematuro. A ciclosporina só deve ser usada em mulheres que não respondem aos esteroides, para evitar a colestomia de emergência; pode estar associada a um risco aumentado de parto prematuro e restrição do crescimento intrauterino. O metotrexato está contraindicado durante a gravidez devido a seus efeitos mutagênicos e teratogênicos. Podem-se utilizar antibióticos selecionados, particularmente na doença de Crohn.

Quanto ao manejo obstétrico, deve-se considerar a realização de ultrassonografia seriada para acompanhar o crescimento e monitoração para trabalho de parto prematuro em mulheres com DII. O parto por cesariana geralmente é reservado para indicações obstétricas, com exceção da doença perianal ativa ou presença de bolsa ileoanal.

► Prognóstico

Os sintomas de DII ativa durante a gravidez assemelham-se aos de pacientes não grávidas: dor abdominal, cólicas e sangramento retal. A gravidez não está contraindicada na presença de DII; todavia, quando possível, o distúrbio deve ser controlado com cirurgia ou medicamentos antes da concepção. A gravidez não exerce nenhum efeito adverso sobre a DII. Na maioria das pacientes, a gravidez e o parto evoluem sem intercorrências.

Correia LM, Bonilha DQ, Ramos JD, et al. Treatment of inflammatory bowel disease and pregnancy: A review of the literature. *Arq Gastroenterol* 2010;47:197-201. PMID: 20721468.

Ferguson C, Mahsud-Dornan S, Patterson RN. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *BMJ* 2008;337:427. PMID: 18599468.

Habal F, Ravindran NC. Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. *World J Gastroenterol* 2008;14:1326-1332. PMID: 18322943.

Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:629–649. PMID: 19913206.

Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, et al. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: In-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1203–1209. PMID: 18422816.

ESTEATOSE HEPÁTICA AGUDA DA GRAVIDEZ



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG) é uma complicação rara do terceiro trimestre de gravidez, envolvendo insuficiência hepática aguda (idade gestacional média de 36 semanas no início).
- ▶ Os sintomas da EHAG consistem em mal-estar, anorexia, náusea, vômitos, dor epigástrica, cefaleia ou icterícia.
- ▶ As anormalidades laboratoriais consistem em trombocitopenia, elevação das transaminases, hiperuricemia e níveis elevados de creatinina. Além disso, ocorrem hiperbilirrubinemia, hipoglicemia e hiperamonemia.
- ▶ Outros achados podem incluir hipertensão, febre baixa, sangramento devido a coagulopatia, agitação ou confusão da paciente.

▶ Patogênese

A esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG), que ocorre em aproximadamente 1:10.000 gestações, está associada à infiltração gordurosa microvesicular do fígado e possivelmente dos rins, resultando em esteatose hepática e insuficiência renal. Embora já tenha sido diagnosticada com apenas 23 semanas de gestação, e, tardiamente, com 1 a 2 semanas pós-parto, a EHAG normalmente ocorre no terceiro trimestre, com idade gestacional média de 36 semanas por ocasião do diagnóstico. Cerca de 50% das pacientes com EHAG apresentam pré-eclâmpsia associada e/ou síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixas contagens de plaquetas). Além disso, é mais comum na primeira gestação, em múltiplas gestações e em feto do sexo masculino. A EHAG tem sido associada a um defeito hereditário na β -oxidação mitocondrial dos ácidos graxos, a deficiência de coenzima A 3-hidroxiacil desidrogenase (LCHAD) de cadeia longa. Tanto a aquisição fetal quanto a aquisição materna do defeito têm sido associadas a um risco significativamente aumentado de desenvolvimento de EHAG, com a ocorrência de recidivas em muitas mulheres em gestações subsequentes.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A paciente queixa-se de náusea, mal-estar e fadiga durante 1 a 2 semanas antes da apresentação, com início gradual de anorexia, náusea e vômitos que se agravam, cefaleias e dor epigástrica/

no quadrante superior direito. No exame físico, pode-se verificar a presença de icterícia, assim como uma urina amarelo intenso ou laranja.

B. Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais revelam algum grau de trombocitopenia, bem como níveis séricos baixos de glicose e níveis elevados de transaminases, bilirrubina, creatinina e amônia. Além disso, podem ser observados graus variáveis de coagulopatia.

C. Exames de imagem

Os exames de imagem são mais úteis para excluir outros diagnósticos, como hemorragia intra-hepática ou infarto hepático, embora possam ser observadas alterações compatíveis com infiltração gordurosa inespecífica na tomografia computadorizada ou na ultrassonografia do fígado.

D. Exames especiais

A biópsia hepática é habitualmente diagnóstica; todavia, com frequência, as anormalidades da coagulação impedem a realização desse exame. Além disso, a apresentação clínica e os valores laboratoriais frequentemente levam a um diagnóstico seguro. O rastreamento para a paciente e o recém-nascido logo após o parto para a mutação da LCHAD pode auxiliar acentuadamente no diagnóstico e aconselhamento para futura gravidez.

▶ Diagnóstico diferencial

A EHAG é frequentemente confundida com a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), a síndrome hemolítico-urêmica (SHU), a sepse, a síndrome HELLP ou a pré-eclâmpsia grave. A PTT normalmente não exibe elevação significativa das transaminases hepáticas, e, em geral, verifica-se a presença de trombocitopenia mais grave. A SHU caracteriza-se por comprometimento renal mais precoce e mais grave, com menos anormalidades laboratoriais hepáticas. As doenças hipertensivas (pré-eclâmpsia/HELLP) frequentemente podem sobrepor-se ao diagnóstico de EHAG; todavia, são encontrados níveis elevados de amônia na EHAG, bem como uma elevação mais significativa da aspartato transaminase (AST)/alanina transaminase (ALT) e bilirrubina.

▶ Tratamento

As pacientes com suspeita de EHAG devem ser hospitalizadas na unidade de trabalho de parto ou na unidade de terapia intensiva, com base na estabilidade materna/fetal. A hipoglicemia deve ser corrigida, e, se necessário, a paciente deve receber uma reposição de hemoderivados ou fatores da coagulação. Uma vez estabilizada a mãe, deve-se efetuar o parto; pode-se tentar a indução do trabalho de parto, com base na idade gestacional, resposta materna à reanimação e condição fetal, visto que a cesariana pode estar associada a um risco aumentado de complicações, devido à coagulopatia materna. A cesariana deve ser realizada sob anestesia geral, deve-se considerar uma incisão longitudinal (menos dissecação e mais planos avasculares), e a colocação de um dreno subfascial e subcutâneo com o fechamento do abdome

pode ser benéfica para absorver o sangramento e diminuir a formação de hematomas. A terapia de suporte deve ser continuada no período pós-parto, dispensando uma atenção especial para manter uma perfusão adequada para o fígado, os rins e outros órgãos. A pancreatite pode ser uma complicação letal da EHAG, exigindo um estreito monitoramento no período pós-parto. Em geral, observa-se uma melhora inicial dentro de 3 a 5 dias após o parto, e não é incomum manter a paciente internada por até 15 a 20 dias. A plasmáfereze tem sido proposta para pacientes com agravamento das funções hepática e renal apesar do parto, embora o benefício dessa abordagem seja incerto.

► Prognóstico

A taxa de mortalidade materna da EHAG e suas complicações associadas (p.ex., infecção, coagulação intravascular disseminada) é de cerca de 10%, o que representa um avanço significativo em comparação com uma taxa histórica de 70%. A taxa de mortalidade fetal/neonatal é de 23%, devido, em grande parte, à indicação de parto prematuro. O transplante de fígado é um procedimento raro, mas que, em certas ocasiões, salva a vida de mulheres que evoluem para a insuficiência hepática fulminante. Conforme abordado anteriormente, a paciente, o pai e o recém-nascido devem ser submetidos ao rastreamento para a mutação da LCHAD. O risco de recidiva em futuras gestações é significativo, particularmente entre famílias com LCHAD, variando de 15 a 70%.

Cappell MS. Hepatic disorders severely affected by pregnancy: Medical and obstetric management. *Med Clin North Am* 2008;92:739-760. PMID: 18570941.

Rajasri AG, Srestha R, Mitchell J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP): An overview. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:237-240. PMID: 17664801.

Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:196-205. PMID: 19464511.

Williams J, Mozurkewich E, Chilimigras J, et al. Critical care in obstetrics: Pregnancy-specific conditions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:825-846. PMID: 18775679.

SÍNDROME HELLP



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A síndrome HELLP é um distúrbio do espectro da pré-eclâmpsia/eclâmpsia, que se caracteriza por hemólise com esfregaço de sangue microangiopático, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas.
- Até 20% das pacientes com síndrome HELLP apresentam pressão arterial normal e/ou ausência de proteinúria.

► Patogênese

A síndrome HELLP constitui uma complicação em até uma em 200 gestações e é observada em 10 a 20% das mulheres com pré-eclâmpsia. Em geral, ocorre no terceiro trimestre.

A síndrome HELLP é um distúrbio caracterizado por hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas (daí o acrônimo HELLP). Acredita-se que essa síndrome possa ser incluída no espectro dos distúrbios relacionados com a pré-eclâmpsia, embora a causa absoluta seja desconhecida.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Mais comumente, pacientes apresentam dor abdominal/epigástrica, náusea, vômitos e mal-estar. Com frequência, esse quadro está associado à elevação da pressão arterial e à proteinúria (80%). Com menos frequência, podem ocorrer icterícia, oligúria e ascite.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de síndrome HELLP depende da presença de *todos* os seguintes achados laboratoriais: evidência de hemólise (demonstrada pela presença de esquistócitos no esfregaço de sangue periférico, nível de bilirrubina de 1,2 mg/dL ou mais, ou nível sérico de lactato desidrogenase de 600 UI/L ou mais), contagem plaquetária abaixo de 100.000 e nível sérico de AST 70 UI/L ou mais. Nas mulheres que apresentam algumas (mas não todas) dessas anormalidades laboratoriais, estabelece-se um diagnóstico de síndrome HELLP parcial. Além disso, em algumas mulheres, podem ocorrer elevação discreta do tempo de protrombina (TP)/tempo de tromboplastina parcial (TTP) e diminuição do fibrinogênio.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui pré-eclâmpsia grave; pode-se observar uma sobreposição significativa nos sintomas e achados, porém a síndrome HELLP é diagnosticada quando são preenchidos os critérios laboratoriais anteriormente mencionados. A EHAG apresenta mais comumente valores anormais do TP/TTP e insuficiência hepática mais significativa. A PTT e a SHU não afetam a função hepática com tanta frequência quanto a síndrome HELLP.

► Complicações

As complicações podem incluir coagulação intravascular disseminada (21%), descolamento prematuro da placenta (16%), insuficiência renal aguda (8%), edema pulmonar (6%) e hematoma hepático subcapsular (1%). A ruptura hepática em pacientes com síndrome HELLP, particularmente com trombocitopenia significativa, tem sido associada a uma taxa de mortalidade de 50%. Os fatores de risco para a ruptura incluem idade materna avançada, multiparidade e pré-eclâmpsia. Pode ser necessário o uso de hemoderivados em até 50% das gestações afetadas, e a taxa de mortalidade materna pode aproximar-se de 1%. A taxa de perda neonatal pode variar de 7 a 25%, dependendo da idade gestacional por ocasião do parto e da presença de restrição do crescimento.

► Tratamento

O manejo da paciente com diagnóstico de síndrome HELLP inclui estabilização da paciente/feto, com reposição se necessário,

de sangue e fatores da coagulação, monitoração do débito urinário/função renal; e tratamento da doença hipertensiva, quando necessário. O parto constitui o principal tratamento, sendo a abordagem-padrão em todas as circunstâncias, exceto em casos especiais. Prefere-se o parto vaginal, a não ser que haja evidências e restrição do crescimento fetal, descolamento prematuro da placenta ou idade gestacional precoce com rápido agravamento da doença. Podem-se administrar corticosteroides no período antenatal para gestações inferiores a 34 semanas, obtendo-se algum benefício durante o processo de indução do trabalho de parto. Se houver necessidade de cesariana, recomenda-se uma incisão longitudinal, devido a menor dissecação ou infecções da ferida operatória. Com frequência, a síndrome HELLP regride rapidamente após o parto, embora as plaquetas e o nível de transaminases possam permanecer baixos por até 36 horas depois do parto antes de melhorarem. Não foi constatado que os esteroides intravenosos possam afetar os resultados de longo prazo, embora um estudo clínico tenha demonstrado uma recuperação mais rápida das contagens plaquetárias com o uso de esteroides.

► Prognóstico

As complicações da síndrome HELLP podem ser significativas tanto para a mãe quanto para o feto; entretanto, com o seu reconhecimento imediato e o parto, a grande maioria das pacientes recupera-se rapidamente. A taxa de recidiva para a síndrome HELLP varia de 3 a 25%, enquanto a incidência de pré-eclâmpsia em gestações subsequentes varia de 25 a 75%. Além disso, essas mulheres podem correr risco aumentado de doença cardiovascular posteriormente na vida sem que estejam grávidas. Foi demonstrado que a profilaxia com ácido acetilsalicílico em baixa dose reduz a taxa de recidiva em futuras gestações.

Cappell MS. Hepatic disorders severely affected by pregnancy: Medical and obstetric management. *Med Clin North Am* 2008;92:739-760. PMID: 18570941.

Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010;375:594-605. PMID: 20159293.

Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clinica Belgica* 2010;65:91-97. PMID: 20491358.

OUTROS DISTÚRBIOS GASTRINTESTINAIS DURANTE A GRAVIDEZ

HEPATITES VIRAIS

► Hepatite A

A hepatite A pode ocorrer esporadicamente ou em epidemias. Ocorre viremia generalizada com a infecção que é predominantemente hepática. Os sintomas consistem em náusea, cefaleia, falta de apetite e perda de peso. Além disso, pode-se observar a ocorrência de diarreia, febre e icterícia. O principal modo de transmissão é por via orofecal. Normalmente a excreção do vírus nas fezes começa cerca de duas semanas antes do início dos sintomas clínicos e termina dentro de três semanas após o aparecimento dos sintomas. Não existe nenhum estado de portador

conhecido desse vírus. Tanto o sangue quanto as fezes são contagiosos durante o período de incubação de 2 a 6 semanas. A doença durante o terceiro trimestre de gravidez pode estar associada a um risco aumentado de trabalho de parto prematuro. Não foi relatada a transmissão vertical da hepatite A, e estimula-se a amamentação, com atenção para a lavagem apropriada das mãos. A vacina contra a hepatite A é segura durante a gravidez.

► Hepatite B

O vírus é transmitido por inoculação de sangue ou hemoderivados infectados ou por relações sexuais. O vírus está presente na maioria das secreções corporais, e foi documentada a ocorrência de infecção por via parenteral e por contato sexual. Os grupos de risco para a infecção pelo vírus da hepatite B incluem usuários de drogas intravenosas, homens homossexuais, profissionais que trabalham em serviços de saúde, cônjuges de portadores de hepatite, indivíduos com múltiplos parceiros sexuais e emigrantes do sudeste asiático. Cerca de 5 a 10% dos indivíduos infectados pelo vírus da hepatite B tornam-se portadores crônicos do vírus. O período de incubação é de 6 semanas a 6 meses. As manifestações clínicas das hepatites A e B são semelhantes, porém a evolução da hepatite B é mais insidiosa. A hepatite fulminante é rara no caso da hepatite A, no entanto ocorre em cerca de 1% das pacientes infectadas pelo vírus da hepatite B.

O antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) é o marcador habitualmente medido no sangue para documentar uma exposição prévia. A presença desse antígeno constitui a primeira manifestação da infecção viral; em geral, aparece antes de qualquer evidência clínica da doença e persiste durante toda a infecção. A persistência do HBsAg depois da fase aguda da hepatite está habitualmente associada às evidências clínicas e laboratoriais de hepatite crônica. O anticorpo contra o núcleo da hepatite B (HBcAb) é produzido contra o núcleo da partícula viral e aparece no início da doença clínica no caso da infecção aguda pelo vírus da hepatite B. O antígeno e da hepatite B (HBeAg) só é encontrado quando o HBsAg está presente. As mulheres grávidas que são positivas para o HBeAg no terceiro trimestre frequentemente transmitem a infecção ao feto (80 a 90% dos casos), enquanto as que são negativas apresentam uma taxa de transmissão muito mais baixa (10 a 20%).

O tratamento de uma infecção aguda durante a gravidez é de suporte, e não há nenhum aumento associado na taxa de mortalidade ou teratogenicidade. As mulheres com carga elevada de vírus da hepatite B (mais de 10^6 cópias/mL) ou que são positivas para o HBeAg durante o terceiro trimestre frequentemente são tratadas com lamivudina, que demonstrou diminuir de modo significativo o risco de transmissão vertical. Além disso, os recém-nascidos de mães HBsAg-positivas devem receber imunoglobulina contra a hepatite B dentro de 12 horas após o nascimento, concomitantemente com a primeira dose pediátrica da vacina. A amamentação não está contraindicada para pacientes com hepatite B (crônica ou aguda).

► Hepatite C

Até 85% dos indivíduos infectados tornam-se portadores crônicos. O período de incubação é habitualmente de 7 a 8 semanas,

porém varia de 3 a 21 semanas. A evolução da infecção assemelha-se àquela da hepatite B. O anticorpo contra o vírus da hepatite C está presente em aproximadamente 90% das pacientes. Todavia, o anticorpo pode não ser detectável por várias semanas após a infecção. A hepatite C aguda ou crônica não afeta adversamente a gravidez, e são observadas taxas semelhantes de abortamento, restrição do crescimento, parto prematuro ou distúrbios hipertensivos entre pacientes infectadas e controles. Ocorre transmissão vertical em 5 a 8% das gestantes infectadas, e essa taxa aumenta em caso de infecção concomitante pelo HIV (36%). O risco de transmissão vertical está aumentado na presença de cargas mais altas do vírus da hepatite C. O tipo de parto não parece influenciar a taxa de transmissão; todavia, deve-se evitar, se possível, a obtenção de amostra de sangue do couro cabeludo do feto ou a colocação de eletrodos no couro cabeludo para monitoração da frequência cardíaca fetal. A ruptura prolongada das membranas aumenta o risco de transmissão; entretanto, no feto prematuro, o risco da idade gestacional deve ser considerado em relação ao risco de transmissão. A amamentação não está contraindicada para mulheres infectadas pelo vírus da hepatite C.

Lopez M, Coll O. Chronic viral infections and invasive procedures: Risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagn Ther* 2010;28:1–8. PMID: 20558971.

Panda B, Panda A, Riley LE. Selected viral infections in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:321–331. PMID: 20685556.

Zhongjie S, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus. *Obstet Gynecol* 2010;116:147–159. PMID: 20567182.

COLECISTITE

A colecistite raramente ocorre durante a gravidez (0,3%), em virtude do efeito relaxante da progesterona sobre o músculo liso da vesícula biliar e ductos biliares. A inflamação aguda durante a gravidez é tratada com líquidos intravenosos e limitação da ingestão oral. Se a colecistite aguda não regredir, ou se a gestante desenvolver pancreatite, deve-se considerar a colecistectomia. Se essa operação pode ser efetuada no segundo trimestre, a taxa de morte fetal provavelmente não aumenta. A abordagem laparoscópica durante a gravidez é amplamente aceita. Após 20 semanas de gestação, deve ser efetuada com cuidado especial para evitar qualquer lesão do útero. No terceiro trimestre, a intervenção cirúrgica pode desencadear um parto prematuro, e deve-se efetuar uma monitoração das contrações uterinas depois da cirurgia. Além disso, geralmente recomenda-se a monitoração do feto durante o procedimento cirúrgico, particularmente se a gravidez já se encontra no período de viabilidade. Consultar o Capítulo 25 (Distúrbios cirúrgicos durante a gravidez) para uma revisão extensa desse tópico.

COLESTASE INTRA-HEPÁTICA DA GRAVIDEZ

A colestase intra-hepática da gravidez caracteriza-se pelo acúmulo de ácidos biliares no fígado, com acúmulo subsequente no

plasma, causando prurido e icterícia. Assemelha-se à colestase que ocorre em certas ocasiões durante o tratamento com contraceptivos orais combinados. Acredita-se que os estrogênios desempenham um papel na etiologia desse distúrbio, provavelmente ao reduzir as enzimas envolvidas no transporte da bile. Sua incidência varia de acordo com a localização geográfica e etnicidade (mais comum no Chile), e observa-se uma incidência aumentada com gestações múltiplas.

O sintoma mais significativo consiste em prurido generalizado, que acomete especificamente as palmas das mãos e as plantas dos pés. O diagnóstico diferencial inclui a hepatite e a doença do trato biliar, além da EHAG e da síndrome HELLP. Os exames laboratoriais revelam níveis elevados de fosfatase alcalina, bilirrubina e ácidos biliares séricos (ácido quenodesoxicólico, ácido desoxicólico e ácido cólico). Os níveis de AST e ALT podem estar discretamente elevados. As pacientes podem apresentar sintomas várias semanas antes da detecção de anormalidades laboratoriais diagnósticas.

O tratamento sintomático do prurido com anti-histamínicos, como difenidramina, é eficaz como tratamento inicial. Foi constatado que o ácido ursodesoxicólico (10 a 15 mg/kg/dia em duas doses fracionadas) inibe a absorção de ácidos biliares e aumenta sua excreção biliar. Por meio desse efeito, o medicamento normaliza os níveis de ácidos biliares, melhora as provas de função hepática e alivia o prurido. Os esteroides orais também têm sido usados para aliviar os sintomas. Observa-se uma rápida resolução das anormalidades laboratoriais e dos sintomas depois do parto.

A colestase intra-hepática da gravidez tem sido associada a morte fetal, parto prematuro espontâneo, presença de mecônio no líquido amniótico e/ou placenta e hemorragia pós-parto. Nenhum método específico de teste anteparto demonstrou evitar a morte fetal, embora alguns especialistas tenham sugerido a realização de exames com perfil biofísico modificado duas vezes por semana. Os desfechos obstétricos adversos parecem ser maiores em mulheres com níveis totais de ácidos biliares acima de 40 nmol/L. Não existe consenso quanto ao manejo das pacientes no que diz respeito ao parto; várias estratégias incluem amniocentese para maturidade dos pulmões fetais entre 36 e 37 semanas de gestação, parto com 37 a 38 semanas sem exames para maturidade dos pulmões fetais ou trabalho de parto espontâneo se os níveis de ácidos biliares forem inferiores a 40 nmol/L, com intervenção mais precoce apenas se os níveis de ácidos biliares estiverem acima desse limiar.

Consultar Capítulo 30 (Distúrbios dermatológicos durante a gravidez) para uma revisão extensa sobre esse tópico.

Greenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049–2066. PMID: 19418576.

Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:100–103. PMID: 20124899.

Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:269–282. PMID: 20685553.

Distúrbios dermatológicos na gravidez

Abigail Ford Winkel, MD

30

MUDANÇAS FISIOLÓGICAS NA PELE NA GRAVIDEZ



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Mudanças fisiológicas, especialmente processos endócrinos, resultam em uma variedade de efeitos na pele na gravidez.
- ▶ As mudanças mais comuns incluem hiperpigmentação, estrias, alterações vasculares e perda de cabelos (pós-parto).
- ▶ Muitas mudanças relacionadas à gravidez se resolvem após o parto, sem tratamento.

▶ Patogênese

Mudanças imunológicas, metabólicas, vasculares e endócrinas na gravidez causam modificações cutâneas em quase todas as gestações. A hiperpigmentação está relacionada a níveis aumentados de hormônio melanócito-estimulante, estrogênio e progesterona. As mudanças vasculares são relacionadas ao efeito do estrogênio, que causa congestão, distensão e proliferação de vasos sanguíneos.

▶ Prevenção

Poucas intervenções têm tido sucesso em prevenir essas mudanças, que ocorrem como o resultado de processos fisiológicos. O uso criterioso de protetor solar pode reduzir o aparecimento de hiperpigmentação e melasma. Varicosidades nas pernas podem ser prevenidas por meio de elevação das pernas, meias de compressão e evitar posição sentada ou em pé por muito tempo.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A **hiperpigmentação** ocorre em até 90% das mulheres e é mais pronunciada em mulheres com tons de pele mais escuros. Ela é

mais frequentemente localizada nos mamilos, nas aréolas e nas axilas. A linha alba escurece para tornar-se a linha negra, uma faixa linear escura sobre a linha média do abdome.

Melasma, também conhecido como cloasma ou “máscara da gravidez”, é uma hiperpigmentação marrom simétrica nas áreas malar, mandibular ou facial centrais. Ela é exacerbada por determinados cosméticos e pela exposição ao sol.

O **eritema** começa no início da gestação e parece difuso e moteado ou focado nas áreas palmar e tenar.

A congestão venosa e a permeabilidade vascular durante a gravidez podem levar a **varicosidades** em até 40% das mulheres. Elas resultam de pressões venosas aumentadas pelo útero grávido nos vasos femorais e pélvicos.

A dilatação das arteríolas leva a pontos eritematosos centrais com os vasos finos irradiando-se para fora, chamados de **hemangiomas capilares (aranhas vasculares)**. Elas são mais comumente observadas ao redor das gengivas, língua, lábio superior e pálpebras.

Linhas estriadas, róseas ou púrpuras, podem formar-se no abdome, nádegas e mamas. As estrias se formam como resultado das mudanças estruturais na pele causadas pelo ganho de peso e influência hormonal. O aumento na atividade da glândula suprarrenal durante a gravidez pode aumentar sua ocorrência.

O **edema** não depressível da face, pálpebras e extremidades é observado em muitas gestantes, com mudanças mais pronunciadas pela manhã e melhora com o passar do dia.

As mudanças na distribuição e na quantidade de cabelo são comuns durante a gravidez. O aumento no crescimento capilar nas áreas da face e ao redor das mamas ocorre, em particular durante o segundo e o terceiro trimestres. Consideravelmente, não existem sinais de virilização e o hirsutismo regressa levemente ou permanece inalterado no pós-parto. O recrutamento aumentado de folículos capilares na fase de crescimento (anágeno) pode resultar em engrossamento do cabelo do escalpo no final da gestação. A perda pós-parto de cabelo é bem comum. Durante a gravidez, o número de folículos capilares na fase de repouso (telógeno) é diminuído pela metade e então quase dobra nas primeiras semanas do pós-parto.

As unhas se tornam quebradiças com a ranhura transversal, onicólise distal e hiperqueratose subungueal. Estas mudanças são benignas e não requerem tratamento.

► Diagnóstico diferencial

É importante distinguir mudanças fisiológicas na gravidez de condições mais problemáticas. O eritema, por exemplo, pode ser diagnóstico de hipertireoidismo, cirrose ou lúpus eritematoso sistêmico. As estrias são achados normais na gravidez, mas podem ser observadas com a hiperatividade adrenocortical. Edema, apesar de comum, também é um importante sintoma da pré-eclâmpsia, e esta condição deve ser considerada nas mulheres afetadas. Quando a onicodistrofia das unhas pronunciada é observada, psoríase, líquen plano e onicomiose devem ser excluídos.

► Complicações

Em geral, as mudanças cutâneas da gravidez são apenas de preocupação cosmética. Algumas mudanças vasculares resultam em desconforto que pode responder à terapia de suporte.

► Tratamento

Como a maioria das mudanças que ocorrem na gravidez melhora no pós-parto, nenhuma outra terapia que não o conforto é requerida. Muitos remédios foram propostos para estrias na gravidez (óleo de vitamina E, lubrificantes, loções), mas nenhum destes é efetivo. A tecnologia a laser está em estudo como tratamento potencial e tem se mostrado promissora. Se a hiperpigmentação não se resolver no pós-parto, algumas pacientes respondem ao ácido retinoico e a preparações com corticosteroides. As mudanças vasculares provavelmente não diminuirão por completo no pós-parto e podem ser tratadas com laser, eletrodissecção ou escleroterapia.

► Prognóstico

A hiperpigmentação diminui ou, na maioria dos casos, desaparece no pós-parto. As mudanças vasculares podem se tornar menos pronunciadas, mas podem não se resolver por completo. As estrias geralmente adquirem um tom prateado e afundado, porém raramente desaparecem. A perda de cabelo geralmente cessa 2 a 6 meses após o parto à medida que os folículos capilares entram na fase de crescimento (anágeno).

Bremner M, Driscoll MS, Colgan R. The skin disorders of pregnancy: A family physician's guide. *J Fam Pract* 2010;59:89-96. PMID: 20141723.

Elsae ML, Baumann LS, Elsaie LT. Striae distensae (stretch marks) and different modalities of therapy: An update. *Dermatol Surg* 2009;35:563-573. PMID: 19400881.

Kumari R, Jaisankar TJ, Thappa DM. A clinical study of skin changes in pregnancy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:141. PMID: 17458033.

DERMATOSES E DISTÚRBIOS CUTÂNEOS AFETADOS PELA GRAVIDEZ

DERMATITE ATÓPICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A dermatite atópica (eczema) é comumente exacerbada na gravidez.
- A maioria das pacientes tem uma história de atopia, mas a dermatite pode se apresentar pela primeira vez na gravidez.

► Patogênese

O estrogênio e a progesterona modulam as funções celulares imunes e inflamatórias, incluindo secreção de mastócitos. Isso leva à urticária e à exacerbação das condições inflamatórias cutâneas. Para algumas mulheres, a dermatite atópica pode melhorar com a gravidez, mas outras sofrem com a piora ou não apresentam alteração de sua doença durante a gestação.

► Prevenção

O tratamento para diminuir o prurido pode combater a coceira, o que pode melhorar os sintomas. Adicionalmente, a manutenção da hidratação da pele com emolientes com baixo conteúdo de água (i.e., cremes ou vaselina líquida) pode proteger contra a pele seca, pruriginosa, escamosa, que está associada com dermatite atópica.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Na maioria dos casos, as pacientes terão uma história de dermatite atópica antes da gestação. O diagnóstico desta condição é clínico. O achado básico é prurido. Outras manifestações clínicas incluem pápulas eritematosas agrupadas, com crostas e placas presentes com escoriações. As pregas cutâneas e as superfícies flexoras estão comumente envolvidas.

B. Achados laboratoriais

Embora não existam achados laboratoriais específicos para o diagnóstico de dermatite atópica, a sorologia, a histopatologia e a imunofluorescência podem mostrar níveis aumentados de imunoglobulina (IgE).

► Diagnóstico diferencial

Outras fontes de dermatite, incluindo dermatite por contato ou alérgica, infecções por tinea e escabiose podem imitar estas condições. Além disso, outros distúrbios únicos à gravidez podem

também se manifestar com prurido, incluindo colestase da gravidez e erupção polimórfica da gravidez. A distribuição de qualquer exantema pode ajudar na distinção entre essas condições.

► Complicações

Podem surgir infecções bacterianas, virais ou fúngicas sobrepostas. As pacientes podem sofrer reações alérgicas aos tratamentos tópicos.

► Tratamento

O tratamento sintomático envolve corticosteroides tópicos, como hidrocortisona ou anti-histaminicos sistêmicos. Para as pacientes que não respondem às intervenções tópicas, a prednisona oral pode ser necessária. O metotrexato pode ser usado para tratamento da dermatite atópica grave em pacientes não gestantes; contudo, seu uso é absolutamente contraindicado durante a gravidez.

► Prognóstico

A dermatite atópica não está associada com quaisquer efeitos adversos sobre o feto. O prognóstico não é afetado pela gravidez.

PSORÍASE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A psoríase vulgar é o tipo mais comum de psoríase a se desenvolver ou piorar com a gravidez.
- Quarenta a 60% das pacientes com psoríase melhoram durante a gravidez; apenas 14% pioram.

► Patogênese

A fisiopatologia é muito mal compreendida. Há um componente genético, bem como uma lesão instigante à pele. O fenômeno de Koebner se refere à aparência aumentada das lesões psoriáticas na área de trauma cutâneo. As células imunes se movem da derme para a epiderme, onde elas estimulam os queratinócitos a se proliferarem. Altos níveis de interleucina-10 na gravidez podem explicar a melhora do prognóstico em algumas pacientes.

► Prevenção

Não foram identificadas medidas preventivas.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Na psoríase vulgar (em placas), placas escamosas vermelho e branco aparecem no topo da primeira camada da epiderme. A pele se acumula nestes locais conferindo uma aparência prateada, mais comumente nos cotovelos e nos joelhos, embora qualquer superfície possa ser afetada.

B. Achados laboratoriais

A biópsia cutânea ou uma raspagem podem confirmar o diagnóstico.

► Diagnóstico diferencial

Reações a fármacos, pitiríase rósea, dermatite de contato e infecções por tinea podem imitar a psoríase.

► Complicações

A artrite psoriática se desenvolve em 10 a 15% das pacientes com psoríase.

► Tratamento

A fototerapia e os corticosteroides tópicos podem ser usados. Metotrexato, ciclosporina e retinoides usados no tratamento das mulheres não gestantes não são recomendados na gravidez.

► Prognóstico

Atualmente não há cura para a psoríase, mas vários tratamentos podem ajudar a controlar os sintomas. As pacientes correm risco aumentado de cânceres de pele não melanoma e devem consultar regularmente um dermatologista.

LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- O lúpus eritematoso cutâneo raramente é afetado pela gravidez. As mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES) em remissão por três meses ou mais e que não têm nefropatia ou cardiopatia toleram bem a gravidez.
- Os surtos cutâneos são a manifestação mais comum do LES na gestação.

► Patogênese

A união dos autoanticorpos às membranas celulares nos tecidos cutâneos inicia uma cascata imunológica que leva à formação da lesão.

► Prevenção

A luz ultravioleta pode precipitar as exacerbações, e evitá-la pode ser útil em alguns casos.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Formam-se pápulas eritematosas ou pequenas placas com leves escamações. As lesões podem expandir e se fundir em placas maiores.

B. Achados laboratoriais

A maioria das pacientes tem exames de anticorpos antinucleares positivos. Os anticorpos antiro (SS-A) e antila (SS-B) devem ser verificados nas gestantes, bem como um hematócrito completo para rastreamento de anemia, leucopenia e trombocitopenia. Complemento diminuído e velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentada podem ser observados, mas são inespecíficos.

C. Testes especiais

A biópsia cutânea mostra deposição de imunoglobulina e complemento na junção dermoepidérmica. Biópsias da pele não afetada podem apresentar melhores resultados do que as das lesões cutâneas. A imunofluorescência pode não ser útil com lesões mais antigas.

► Diagnóstico diferencial

As erupções por fármacos e reações não alérgicas podem imitar o lúpus eritematoso cutâneo.

► Complicações

Se a concepção ocorrer durante a fase ativa do lúpus eritematoso sistêmico (LES), 50% das pacientes irão piorar durante a gravidez. As pacientes com LES correm um risco aumentado de perda da gravidez e o parto prematuro não é incomum. Também correm risco aumentado de pré-eclâmpsia. O lúpus neonatal e o bloqueio cardíaco congênito podem ser observados, em especial em pacientes com anticorpos SS-A circulante (anti-ro) e SS-B (antila).

► Tratamento

A terapia tópica e intralesional é feita com tratamento por esteroides. A cicatrização proveniente das lesões pode causar alopecia. Tratamentos antimaláricos como hidroxicloroquina e corticosteroides sistêmicos também podem ser usados para casos que não respondam ao tratamento local.

► Prognóstico

O lúpus eritematoso cutâneo sem LES tem um bom prognóstico. Algumas pacientes podem sofrer de exacerbações intermitentes, muitas vezes nos meses mais quentes do ano, e algumas pacientes podem sofrer remissão.

TUMORES CUTÂNEOS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Os tumores podem aparecer pela primeira vez, crescer ou aumentar de número durante a gravidez.
- O granuloma gravídico (granuloma piogênico) é um tumor vascular que ocorre em 2% das pacientes entre o segundo e o quinto mês de gravidez.

- Tumores desmóides, leiomiomas e quelóides podem crescer rapidamente durante a gravidez.
- Nevos melanocíticos podem se desenvolver, crescer e escurecer durante a gravidez.

► Patogênese

A proliferação de capilares leva ao desenvolvimento do granuloma gravídico. O molusco fibroso gravídico também é um resultado dos efeitos hormonais sobre a vasculatura. Um aumento nos receptores de estrogênio e progesterona foi observado nos melanócitos, o que pode explicar as mudanças nos nevos melanocíticos.

► Prevenção

Não foram identificadas medidas preventivas.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O granuloma gravídico é um nódulo vermelho ou púrpura que ocorre mais comumente nas superfícies gengivais da boca, mas que também pode ocorrer em outros locais, como nos dedos. O molusco fibroso gravídico é um fibroma macio que aparece mais tarde na gravidez, no rosto, no pescoço e na parede torácica. Os nevos melanocíticos são nódulos escuros, proeminentes, de tamanho variado, que podem ocorrer em qualquer local no corpo.

B. Achados laboratoriais

Se a aparência é clássica para uma lesão benigna comum, a biópsia não é necessária. Deve-se ter cuidado ao realizar a biópsia em lesões vasculares.

► Diagnóstico diferencial

Uma ampla variedade de tumores epidérmicos, melanocíticos, fibroblásticos, vasculares, foliculares, sebáceos, nervosos, do músculo liso e écrinos podem ser considerados. Os tumores metastáticos devem ser considerados e a biópsia, realizada se houver suspeita de malignidade.

► Complicações

As complicações são limitadas aos efeitos cosméticos e físicos maternos. Nenhum impacto fetal deve ser esperado.

► Tratamento

Na maioria dos casos, a observação é tudo o que é requerido. Se existirem sintomas, a ressecção cirúrgica pode ser considerada.

► Prognóstico

Muitas lesões regredem no pós-parto e não requerem ressecção cirúrgica.

Bremmer M, Driscoll MS, Colgan R. The skin disorders of pregnancy: A family physician's guide. *J Fam Pract* 2010;59:89-96. PMID: 20141723.

Clowse ME. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:373-385. PMID: 20534371.

Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *J Dermatol Sci* 2008;52:79-86. PMID: 18485675.

DERMATOSES ESPECÍFICAS DA GRAVIDEZ

PÁPULAS E PLACAS URTICARIFORMES PRURIGINOSAS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A dermatose pruriginosa mais comum exclusiva da gravidez.
- ▶ Pápulas eritematosas, pruriginosas que se aglutinam em placas que geralmente se formam após a 34ª semana de gestação.
- ▶ As lesões geralmente aparecem durante o terceiro trimestre e desaparecem completamente dentro de duas semanas após o parto.

▶ Patogênese

Pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez (PUPPP) também são conhecidas como erupção polimórfica da gravidez. A patogênese de PUPPP ainda é incerta. Contudo, é provável que a distensão excessiva do tecido conectivo abdominal exponha antígenos nos feixes de colágeno que provocam uma reação do tipo alérgica, levando a lesões dentro das estrias gravídicas. Ela afeta aproximadamente uma de 160 a uma de 300 gestações.

▶ Prevenção

Nenhuma medida preventiva foi identificada.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O diagnóstico de PUPPP é baseado nos sinais e nos sintomas clínicos. Em geral, pápulas e placas vermelhas não escoriadas são encontradas principalmente no abdome. Um halo acentuado pode circundar as placas. As lesões são encontradas nas estrias, nas pernas e nos braços. Notavelmente, as pápulas características poupam a região periumbilical, deixando o que pode parecer um "halo branco" periumbilical.

B. Achados laboratoriais

Nenhum estudo laboratorial relevante produz achados específicos para PUPPP. Contudo, a imunofluorescência pode distinguir

PUPPP de penfigoide gestacional, porque nenhum componente de imunoglobulina será identificado com PUPPP.

▶ Diagnóstico diferencial

As lesões se acumulam nas estrias e tendem a poupar a área umbilical, diferenciando PUPPP de penfigoide gestacional. O diagnóstico diferencial também inclui eritema multiforme, reações a fármacos, síndromes virais e escabiose.

▶ Complicações

Essa condição não tem perigo real para a mãe ou para o feto. Ela não está associada com desfechos maternos ou fetais adversos.

▶ Tratamento

O tratamento sintomático com anti-histaminas, esteroides tópicos e medicações antipruríticas geralmente é útil. Ocasionalmente, é necessária terapia com corticosteroide oral para controle de prurido extremo que não responde ao tratamento inicial.

▶ Prognóstico

PUPPP é autolimitada e se resolve após a gravidez. Não se sabe se as mulheres que têm PUPPP em uma gravidez possuem risco aumentado de recorrência em futuras gestações.

COLESTASIA INTRA-HEPÁTICA DA GRAVIDEZ



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Vista apenas na gravidez; resulta em prurido e lesões cutâneas secundárias exclusivamente.
- ▶ Normalmente surge após a 30ª semana de gestação.
- ▶ A colestasia é mais proeminente nas populações da América do Sul e da Escandinávia.

▶ Patogênese

A colestasia intra-hepática da gravidez (CIH) afeta entre 0,3 e 5,6% das gestações nos Estados Unidos. A incidência de CIH parece variar de acordo com a etnia, com taxas de incidência mais altas entre índios araucanos no Chile e pessoas de descendência boliviana. A causa de CIH não é bem-compreendida. Determinadas mutações genéticas estavam associadas com uma predisposição aumentada para CIH. Alterações no metabolismo de estrogênio e de progesterona também estavam associadas com CIH. A disfunção intra-hepática de secreção biliar leva à elevação de ácidos biliares no soro e na deposição de sais biliares na pele, causando prurido. Os fatores hormonais provavelmente contribuem para a condição.

► Prevenção

Nenhuma medida preventiva foi identificada.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As pacientes com CIH se apresentam com um prurido generalizado (muitas vezes grave) sem uma erupção cutânea identificável concentrada nas palmas das mãos e nas solas dos pés e às vezes se estendendo para as pernas e para o abdome. Os sintomas tendem a piorar durante a noite. No exame físico as pacientes podem mostrar sinais de escoriações.

B. Achados laboratoriais

A medida de ácidos biliares no soro e as provas de função hepática devem ser realizadas para toda mulher grávida com prurido. As concentrações totais de ácidos biliares no soro estão aumentadas em mulheres com CIH. A concentração de ácido cólico no soro muitas vezes é maior do que a do ácido quenodesoxicólico. Aminotransferases séricas também podem estar elevadas. O tempo de protrombina geralmente é normal em mulheres com CIH.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de CIH é feito com base no prurido com ácidos biliares elevados e/ou enzimas hepáticas anormais. Contudo, hepatite viral, doença da vesícula biliar, pênfigo gestacional e dermatoses papulares da gravidez devem ser considerados. A ausência de uma erupção cutânea ajuda a distinguir CIH de outras dermatoses. A presença de prurido distingue CIH de outras causas de testes de função hepática anormais.

► Complicações

CIH está associada a um risco aumentado de desfechos perinatais adversos, incluindo parto pré-termo e natimortalidade. Quanto mais precocemente na gestação ocorrer o início de prurido, maior é o risco de prematuridade. As pacientes com níveis mais altos de ácidos biliares possuem taxas mais altas de parto pré-termo espontâneo. Além disso, a incidência de morte fetal parece ser de 1 a 3%. Natimortalidade ocorre em torno das semanas 37 a 39 da gravidez. Embora a causa absoluta de natimortalidade não esteja bem compreendida, há alguma evidência que sugere que os níveis aumentados de ácidos biliares circulantes interferem na condução elétrica cardíaca, levando à arritmia fetal e à natimortalidade súbita. Como a natimortalidade nessas mulheres parece ser um evento súbito e imprevisível, a observação fetal com teste de bem-estar fetal e/ou perfis biofísicos não reduziu o risco de desfecho adverso. Todavia, muitos profissionais aconselham o início da avaliação de bem-estar fetal duas vezes por semana uma vez que o diagnóstico de CIH tenha sido feito.

► Tratamento

O ácido ursodesoxicólico (AUDC) pode resultar em uma diminuição sustentada nos ácidos biliares séricos, o que melhora os

sintomas maternos. O AUDC não mostrou reduzir o risco de natimortalidade, principalmente porque os estudos que avaliam o efeito de AUDC na CIH não foram desenhados para avaliar o efeito sobre os desfechos fetais/neonatais. Contudo, na teoria, reduzir os ácidos biliares circulantes com AUDC também pode reduzir o risco de desfechos fetais adversos. Quando o diagnóstico de CIH é feito, recomenda-se avaliação fetal duas vezes por semana com teste de repouso e/ou perfis biofísicos. O momento ideal do parto é incerto, mas muitos especialistas aconselham o parto em 37 a 38 semanas ou o parto em 36 semanas após a confirmação de maturidade pulmonar fetal com amniocentese.

► Prognóstico

O prurido geralmente se resolve em alguns dias após o parto. A CIH está associada com um risco significativo de recorrência, que foi relatado na variação de 40 a 70%. As mulheres com história de CIH também podem ter prurido recorrente e colestase com contraceptivos orais. Se uma paciente com CIH desejar contracepção oral, deve-se prescrever uma pílula com uma baixa dose de estrogênio.

PSORÍASE PUSTULAR DA GRAVIDEZ



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Também chamada de impetigo herpetiforme.
- Caracterizada por uma erupção pustular em uma base eritematosa com distribuição em todo o corpo.
- Essa rara condição pode representar uma forma aguda de psoríase que ocorre durante a gravidez.
- Muitas pacientes possuem história pessoal ou familiar de psoríase.

► Patogênese

Impetigo herpetiforme, ou psoríase pustular da gravidez, é um distúrbio de pele muito raro, com poucos casos descritos na literatura médica. A patogênese ainda é desconhecida, embora possa estar associada com altos níveis de progesterona e baixos níveis de cálcio no último trimestre da gravidez. Níveis reduzidos de antileucoproteínase derivada da pele epidérmica (elafin) estavam envolvidos na formação de pústulas.

► Prevenção

Nenhuma medida preventiva foi identificada.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Ocorrem placas eritematosas generalizadas cobertas com pústulas estéreis. As lesões começam nas superfícies intertriginosas ou

flexoras e se estendem de forma centrífuga, incluindo as membranas mucosas. Febre, náusea, diarreia e mal-estar muitas vezes acompanham essa apresentação. O prurido não é comum. As pacientes podem ter hipocalcemia associada.

B. Achados laboratoriais

A biópsia confirma a presença de pústulas espongiformes com neutrófilos na epiderme. A imunofluorescência é negativa.

► Diagnóstico diferencial

Biópsia e cultura podem distinguir entre psoríase pustular da gravidez e outras dermatoses pustulares e infecções tais como candidíase e impetigo. As lesões podem sofrer infecção secundária, dificultando o diagnóstico.

► Complicações

As lesões de pele que desenvolvem infecções sobrepostas podem causar sepse. A hipocalcemia grave pode causar tetania, convulsões e delírio.

► Tratamento

Em geral o tratamento inicia com corticosteroides orais. Os esteroides são então lentamente diminuídos. A hipocalcemia deve ser corrigida com suplementação de cálcio.

► Prognóstico

Foi relatada mortalidade materna e perinatal aumentada, mas esses casos podem estar relacionados à infecção secundária e à sepse. Essas pacientes podem ter risco aumentado de insuficiência placentária com desfechos adversos da gravidez, como abortamento, restrição de crescimento fetal e natimorto. Consequentemente, a avaliação fetal com perfis biofísicos e o acompanhamento do crescimento fetal por ultrassonografia são aconselhados. As lesões cutâneas em geral se resolvem rapidamente no período pós-parto. A psoríase pustular da gravidez pode recorrer em gestações subsequentes com uma idade gestacional de início mais precoce.

PENFIGOIDE GESTACIONAL (HERPES GESTATIONIS)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Condição rara; aparece no segundo e no terceiro trimestres.
- As lesões apresentam-se como placas eritematosas com vesículas que logo formam bolhas na periferia da lesão (aparência herpetiforme).
- As lesões começam no tronco e tendem a poupar a face, as palmas das mãos e as solas dos pés.

► Patogênese

Apesar do nome, o herpes-vírus não é o agente causador. Uma reação autoimune contra um antígeno de matriz placentária tem sido envolvida. Formam-se autoanticorpos que levam à deposição de complexos imunes na pele e na ativação do complemento, resultando em dano aos tecidos e em formação de bolhas.

► Prevenção

Nenhuma medida preventiva foi identificada.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Pápulas e placas urticariformes em geral começam no tronco e se espalham para o corpo todo, incluindo as extremidades distais. Lesões bolhosas se desenvolvem à medida que a doença progride. As lesões sobre as membranas das mucosas são incomuns; contudo, podem ocorrer. As vesículas não ficam agrupadas e são mais periféricas do que o herpes. Sinais sistêmicos incluem mal-estar, febres e tremores.

B. Achados laboratoriais

A biópsia é necessária para o diagnóstico. A maioria das pacientes tem imunoglobulina G circulante que irá fixar o complemento C3. O teste de imunofluorescência de lesões bolhosas demonstra C3 em uma banda homogênea, linear na zona da membrana basal.

► Diagnóstico diferencial

O pênfigo vulgar pode ser excluído pelo exame histológico. As pústulas, febre e hipocalcemia de impetigo herpetiforme não estão presentes no herpes da gravidez. A dermatite herpetiforme é pruriginosa, mas o agrupamento das vesículas não forma bolhas e não há presença de placas. No herpes gestacional, há formação de crosta e uma área hiperpigmentada, com pouca, quando existente, cicatrização, ocorrendo após a cura da lesão.

► Complicações

O prurido pode interferir nas atividades diárias e no sono. As bolhas rompidas podem ser dolorosas e desenvolver ulcerações superficiais que interferem dramaticamente na qualidade de vida. Os recém-nascidos podem ser pequenos para a idade gestacional no nascimento, mas geralmente não têm morbidade e mortalidade associadas.

► Tratamento

Corticosteroides tópicos ou orais são a opção de tratamento, geralmente a prednisona, 20 a 60 mg por dia. Anti-histamínicos orais também podem aliviar os sintomas. A ciclosporina e a imunoglobulina intravenosa tem sido usadas em condições refratárias.

► Prognóstico

As exacerbações e as remissões ocorrem durante a gravidez. A condição geralmente diminui por volta de seis semanas no pós-parto, embora as exacerbações possam ocorrer durante o período de pós-parto. A penfigoide gestacional está associada com insuficiência placentária, que aumenta o risco de restrição de crescimento intrauterino e de prematuridade. A avaliação fetal com perfis biofísicos e o acompanhamento por ultrassonografia do crescimento fetal são aconselhados nessas mulheres. A doença tende a recorrer nas gestações subsequentes.

Bremmer M, Driscooll MS, Colgan R. The skin disorders of pregnancy: A family physician's guide. *J Fam Pract* 2010;59:89-96. PMID: 20141723.

Kumari R, Jaisankar TJ, Thappa DM. A clinical study of skin changes in pregnancy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:141. PMID: 17458033.

Roth MM. Pregnancy dermatoses: Diagnosis, management, and controversies. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:25-41. PMID: 21110524.

Diabetes melito e gravidez

Aisling Murphy, MD
Carla Janzen, MD
Stacy L. Strehlow, MD
Jeffrey S. Greenspoon, MD
Sue M. Palmer, MD

31

De acordo com os Centers for Disease Control and Prevention, estimou-se que o diabetes melito afetava 24 milhões de pessoas nos Estados Unidos em 2008, um aumento de 3 milhões sobre os dois anos anteriores. É esperado que a prevalência do diabetes, primariamente a doença do tipo 2, aumente ainda mais por volta de 2030, como consequência do envelhecimento populacional, mudanças no estilo de vida e aumento das taxas de obesidade. Aproximadamente, 25% dos adultos com a condição estão atualmente sem diagnóstico.

Os dados sugerem que esta tendência crescente na prevalência esteja também afetando as gestantes. O diabetes preexistente afeta 1% de todas as gestações, enquanto aproximadamente 7% das gestantes são diagnosticadas com diabetes melito gestacional (DMG), uma condição tradicionalmente definida como intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez. Taxas ainda mais altas podem ser observadas em certos grupos minoritários, em particular afro-americanas e hispânicas gestantes.

Antes da introdução da insulina em 1922, as mulheres com diabetes preexistente não engravidavam com frequência. Quando a gravidez ocorria, ela comumente resultava na morte da mãe. Este fato motivou Joseph de Lee a recomendar em seu manual seminal de 1913 que tais gestações fossem interrompidas. Ele observou que "a tentativa de continuar com a gravidez até o termo ou mesmo a viabilidade da criança é extremamente arriscada".

A introdução da insulina, bem como melhorias no cuidado obstétrico geral, rapidamente diminuiu a mortalidade materna. Contudo, o risco de natimortalidade e morte neonatal permaneceu mais alto nas diabéticas do que na população geral até a década de 1960. Desde aquele momento, tem ocorrido uma diminuição acentuada na mortalidade perinatal devido à melhora no cuidado intensivo neonatal, avaliação de bem-estar fetal e controle diabético grandemente melhorado, como resultado do monitoramento da glicose no próprio sangue e aos esquemas com insulina intensificados. Hoje, se um bom controle glicêmico é obtido, o risco de mortalidade perinatal se aproxima daquele da população geral. Contudo, o diabetes preexistente e o DMG continuam a colocar significativos riscos durante a gravidez.

Atualmente, as prioridades para os profissionais do cuidado com o diabetes são primeiro identificar e controlar o diabetes antes da concepção e segundo rastrear e tratar de forma adequada o DMG durante a gravidez em uma tentativa de prevenir complicações maternas e fetais/neonatais. Há evidência de que o tratamento mesmo do DMG brando resulta em melhora nos desfechos para a mãe e para o bebê.

► Metabolismo na gravidez normal e diabética

Para acomodar o crescimento de um feto saudável, ocorrem profundas mudanças metabólicas em todas as gestantes durante a gestação. Em particular, é bem estabelecido que a sensibilidade à insulina diminui nas mulheres normais à medida que a gestação avança. Contudo, apesar de muita pesquisa, o mecanismo por trás deste fenômeno é desconhecido. As alterações nos níveis de cortisol materno, bem como nos hormônios placentários incluindo estrogênio, progesterona, fator de crescimento placentário e lactogênio placentário humano (hPL) (também conhecido como somatomamotropina coriônica humana), estão todas implicadas.

Embora ocorra algum grau de resistência à insulina em todas as mulheres, apenas um número relativamente pequeno desenvolve DMG. As mulheres afetadas partilham os mesmos fatores de risco que as pacientes com diabetes do tipo 2 e, como o diabetes do tipo 2, o DMG é caracterizado pela resistência à insulina e pela secreção inadequada de insulina. Parece, portanto, que o DMG pode ser considerado como diabetes do tipo 2 que é desmascarado pelo meio diabetogênico da gravidez.

A insulina é um hormônio anabólico com papéis essenciais no metabolismo de carboidrato, gordura e proteína. Ela promove a captação de glicose, armazenamento de glicose como glicogênio, lipogênese e captação e utilização de aminoácidos. Uma carência de insulina ou diminuição da capacidade de resposta periférica à insulina resulta em hiperglicemia e lipólise. A elevação de ácidos graxos livres leva a um aumento na formação de corpos cetônicos, acetoacetato e β -hidroxibutirato. Quando os níveis de glicose no sangue excedem o limiar renal para absorção

de glicose filtrada, ocorre a glicosúria e causa uma diurese osmótica com desidratação e perdas eletrolíticas.

No primeiro trimestre das gestações normais, a sensibilidade à insulina está normal ou aumentada. Isto parece ocorrer porque os níveis de estrogênio e progesterona sobem nesse momento, mas seus efeitos sobre a atividade da insulina são antagônicos. A progesterona causa resistência à insulina, ao passo que o estrogênio tem o efeito oposto. Como a secreção de insulina sobe enquanto a sensibilidade à insulina não muda, o resultado é uma diminuição nos níveis de glicose em jejum, que atinge o nadir por volta da 12ª semana. A média da diminuição é de 15 mg/dL; assim, os valores em jejum de 70 a 80 mg/dL são comuns por volta da 10ª semana de gestação.

Contudo, no segundo trimestre, ocorrem níveis de glicose pós-prandiais mais altos, facilitando a transferência de glicose sobre a placenta da mãe para o feto. A transferência de glicose ocorre via difusão facilitada que se torna saturada em 250 mg/dL. Os níveis de glicose fetal são 80% dos níveis maternos. Em contraste, os níveis de aminoácido maternos baixam devido ao transporte placentário ativo para o feto. O metabolismo de lipídeo no segundo trimestre mostra armazenamento materno contínuo até a metade da gestação, e então mobilização intensificada (lipólise) à medida que as demandas de combustível fetal aumentam.

O hPL, que aumenta em até 30 vezes durante a gravidez, é tido como o hormônio principalmente responsável pela resistência à insulina e à lipólise. O hPL também diminui a sensação de fome e desvia o metabolismo de carboidrato materno para o metabolismo de gordura no terceiro trimestre. O hPL tem a estrutura similar ao hormônio de crescimento e age reduzindo a afinidade à insulina para os receptores de insulina. O efeito definitivo é favorecer a transferência placentária de glicose para o feto e reduzir o uso materno de glicose. Os níveis de hPL sobem firmemente durante o primeiro e o segundo trimestres, com um platô no final do terceiro trimestre.

Os níveis de cortisol materno, que igualmente sobem durante a gravidez, podem também contribuir para a resistência à insulina por meio da estimulação da produção de glicose endógena e armazenamento de glicogênio e diminuição da utilização de glicose.

Recentemente, os pesquisadores têm desafiado a visão de que a resistência à insulina da gravidez é mediada totalmente por mudanças hormonais. A atenção tem se voltado para o papel que adipocitocinas como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), adiponectina e leptina podem desempenhar. Em particular, a mudança no nível do TNF- α tem sido considerada como um preditor significativo da resistência à insulina durante a gravidez. O TNF- α é produzido pela placenta bem como pelo tecido adiposo e pode agir de um modo parácrino para impedir os mecanismos de sinalização de insulina, resultando em diminuição da sensibilidade à insulina.

► Efeitos fetais da hiperglicemia

Os níveis elevados de glicose são tóxicos para o feto em desenvolvimento, produzindo um aumento nos abortos e malformações maiores em proporção direta ao nível de glicose. O mecanismo pelo qual ocorre a teratogênese não foi estabelecido

Quadro 31-1 Algumas anormalidades congênitas de bebês de mães diabéticas

Cardíaca	Defeitos do septo atrial Defeitos do septo ventricular Transposição dos grandes vasos Coarctação da aorta Tetralogia de Fallot Truncus arteriosus Dextrocardia Cardiomegalia
Sistema nervoso central	Defeitos do tubo neural Anencefalia Holoprosencefalia
Renal	Hidronefrose Agenesia renal Duplicação ureteral
Gastrointestinal	Atresia do duodeno Atresia anorretal Onfalocele
Espinal	Síndrome da regressão caudal, agenesia sacral

Reimpresso, com permissão, de Reece EA, Hobbins JC. Diabetes embryopathy, pathogenesis, prenatal diagnosis and prevention. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:325.

definitivamente, mas o estresse oxidativo como consequência da hiperglicemia fetal pode desempenhar um papel. Estes defeitos no nascimento (Quadro 31-1) que podem ser fatais ou seriamente nocivos à qualidade de vida, são, em grande parte, evitáveis pela melhora no controle pré-concepcional de glicose.

Como a maioria das malformações ocorre dentro das primeiras oito semanas de gestação, quando a maioria das mulheres está apenas começando o cuidado pré-natal, o cuidado pré-concepcional é essencial para mulheres com diabetes. A hemoglobina glicada (HbA1c), que reflete a concentração de glicose no sangue durante os dois meses anteriores, pode prever o risco de malformações quando medida no primeiro trimestre (Quadro 31-2).

O feto continua a sentir os efeitos da hiperglicemia além do período de organogênese. Enquanto a glicose atravessa a placenta, a insulina não a cruza. Isto leva ao aumento na produção fetal de insulina para compensar seu ambiente hiperglicêmico.

A insulina e os fatores de crescimento similares a insulina promovem crescimento fetal excessivo, o que pode resultar em macrosomia. A macrosomia, amplamente definida como peso ao nascer de mais de 4.000 g ou mais de 4.500 g, é um fator de risco para a morbidade materna e fetal. Os riscos maternos incluem cesariana, laceração vaginal e hemorragia pós-parto. A

Quadro 31-2 Relação entre valor gestacional inicial de hemoglobina glicosilada e taxa de malformações congênitas fetais importantes

Nível inicial de hemoglobina glicada materna	Principais malformações congênitas (%)
≤ 7,9	3,2
8,9-9,9	8,1
≥ 10	23,5

distocia do ombro resultando em lesão de parto em particular paralisia de Erb, é a complicação fetal mais temida.

Há um aumento desproporcional na gordura subcutânea e visceromegalia em bebês macrossômicos de mães diabéticas, que resulta em circunferência abdominal relativamente grande com crescimento da cabeça e esquelético normal. Esta dinâmica de crescimento anormal parece predispor esses bebês à distocia do ombro. Na presença de diabetes materno, o peso no nascimento de mais de 4.500 g têm estado associado com taxas de distocia do ombro de até 50% em alguns estudos. Além disso, a hiperinsulinemia fetal leva ao aumento dos órgãos internos como o coração. A hipertrofia septal ventricular pode, em casos raros, levar à insuficiência cardíaca como resultado da obstrução de saída do ventrículo esquerdo.

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682. PMID: 20190296.

Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO study). *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002. PMID: 18463375.

CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES

A American Diabetes Association (ADA) classifica o diabetes melito em quatro tipos clínicos:

1. Diabetes tipo 1, anteriormente referido como diabetes dependente da insulina ou de início juvenil.
2. Diabetes do tipo 2, anteriormente referido como não dependente da insulina ou diabetes de início na vida adulta.
3. Outros tipos específicos de diabetes relacionados a uma variedade de diabetes induzidos por fatores genéticos, fármacos ou produtos químicos.
4. Diabetes gestacional.

As primeiras três categorias geralmente se referem ao diabetes pré-gestacional ou ao diabetes que foi diagnosticado antes do início da gestação. A gravidade do diabetes pré-gestacional pode ser classificada de acordo com o sistema de classificação de White (Quadro 31-3). Este sistema categoriza o diabetes pela

Quadro 31-3 Classificação de White modificada do diabetes que complica a gravidez

Classe	Início (idade em anos)	Duração (anos)	Tipo de doença vascular
A1	Gestacional — controlada pela alimentação	—	Nenhuma
A2	Gestacional — tratada com medicação/insulina	—	Nenhuma
B	20	< 10	Nenhuma
C	10-19 ou	10-19	Nenhuma
D	< 10 ou	20	Retinopatia benigna
F	Qualquer	Qualquer	Nefropatia
R	Qualquer	Qualquer	Retinopatia proliferativa
T	Qualquer	Qualquer	Transplante renal anterior
H	Qualquer	Qualquer	Doença da artéria coronariana

duração da doença e pela presença de dano em órgão-alvo, que possui implicações prognósticas para desfechos de mulheres com diabetes melito durante a gravidez.

DIABETES PRÉ-GESTACIONAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A tolerância à glicose materna anormal precede a gravidez.
- ▶ Associada com aumento no risco de desfechos maternos e fetais adversos incluindo malformações.
- ▶ O risco de complicações se correlaciona com o grau de controle glicêmico.

▶ Patogênese

A. Diabetes do tipo 1

O diabetes melito do tipo 1, anteriormente chamado de diabetes dependente da insulina, resulta da destruição autoimune das células beta nas ilhas do pâncreas, geralmente levando a uma deficiência de insulina absoluta. O diabetes do tipo 1 é responsável por aproximadamente 5 a 10% das pacientes com a doença preexistente. Embora o início geralmente ocorra na juventude, a doença

do tipo 1 pode aparecer em pessoas mais velhas e pode ocasionalmente se apresentar pela primeira vez durante a gravidez.

O diabetes do tipo 1 tem múltiplas predisposições genéticas identificadas. A suscetibilidade é aumentada por um gene ou genes localizados próximos ou dentro do loco do antígeno leucocitário humano (HLA) no braço curto do cromossomo 6 (6p). O risco para a prole de desenvolver o tipo 1 com um irmão afetado é de 5% se o haplótipo 1 é partilhado, 13% para dois haplótipos e 2% se nenhum haplótipo for partilhado. Se os dois pais forem afetados, o risco da condição é de 33%. É tido que um agente ambiental deflagra a doença em indivíduos geneticamente suscetíveis. A natureza exata do deflagrador é, até o momento, desconhecida.

Em casos raros, o diabetes do tipo 1 não está associado com evidência de autoimunidade e é chamado de “diabetes idiopático”. As pacientes com esta forma de distúrbio sofrem de ataques episódicos de cetoacidose. Elas podem desenvolver uma deficiência de insulina absoluta apenas durante estes ataques.

B. Diabetes do tipo 2

O diabetes melito do tipo 2, anteriormente o diabetes não dependente de insulina, é caracterizado pela resistência à insulina e por uma disfunção na célula beta. Esta forma do distúrbio é responsável por 90 a 95% de todas as pacientes com diabetes.

O diabetes do tipo 2 é uma doença multifatorial que é influenciada pela hereditariedade, ambiente e escolhas de estilo de vida. Ela é geralmente gradual no início e pode passar despercebida durante muitos anos. A cetoacidose é rara neste cenário. A maioria das pacientes afetadas é obesa.

Embora vários genes tenham estado associados com o distúrbio, a progressão para a doença explícita pode ser modificada por fatores como alimentação e exercício. Com o diabetes do tipo 2, o risco de diabetes em um parente de primeiro grau é quase de 15% e aproximadamente 30% mais desenvolverão tolerância à glicose prejudicada. Se os dois pais são afetados, a incidência de diabetes na prole é 60 a 75%, embora as modificações no estilo de vida possam diminuir o risco.

► Achados clínicos

Sede intermitente, aumento na micção e perda de peso ou mesmo cetoacidose clínica são os sintomas comuns que estimulam a avaliação médica. De acordo com a ADA, existem quatro maneiras de diagnosticar o diabetes nas pacientes não grávidas:

1. Sintomas de diabetes com concentração de glicemia de jejum de 200 mg/dL ou mais. Os sintomas clássicos do diabetes incluem poliúria, polidipsia e perda de peso sem explicação.
2. Glicemia em jejum de 126 mg/dL ou mais. O jejum é identificado como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8 horas.
3. O nível de glicemia em duas horas é de 200 mg/dL ou mais durante um teste de tolerância à glicose oral (TTGO). O teste usa uma carga de glicose contendo o equivalente de 75 g de glicose anidra dissolvida em água.
4. HbA1c de 6,5% ou mais usando um exame padronizado.

Na ausência de uma hiperglicemia inequívoca, estes critérios devem ser confirmados pela repetição do teste em um dia diferente.

► Complicações

No caso da doença preexistente, o controle da glicose periconcepcional insatisfatório está associado a um risco aumentado de abortamento espontâneo e de malformações fetais. No final da gestação, o controle glicêmico insatisfatório pode resultar em morte fetal intrauterina.

A hiperglicemia materna causa uma produção excessiva de insulina fetal e fatores de crescimento como a insulina, que podem levar a macrosomia e a seus riscos inerentes incluindo parto instrumentado, distocia do ombro e lesão de parto. Inversamente, nas mães diabéticas com doença vascular, pode ocorrer a restrição de crescimento intrauterino.

As complicações neonatais nos bebês de mães diabéticas podem incluir síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), hipoglicemia, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia. Além disso, estas crianças podem ser mais propensas a desenvolver diabetes e obesidade a longo prazo. O feto responde à hiperglicemia materna com hiperplasia pancreática e aumento na secreção de insulina basal, que estão associados com um aumento no risco de diabetes para a vida toda. As mães com diabetes durante a gravidez têm prole com taxas mais altas de diabetes entre 20 e 24 anos do que as mães que desenvolvem diabetes após a gravidez (45% vs. 8,6%). Esta observação sugere que a hiperglicemia durante a gravidez teve um efeito além da tendência genética materna.

As gestantes com diabetes correm também risco aumentado de complicações incluindo pré-eclâmpsia, parto prematuro e, no caso da doença do tipo 1, cetoacidose diabética.

► Tratamento

A prevenção da hiperglicemia por meio de controle rigoroso do nível de glicose no sangue é a base do tratamento na gestante com diabetes pré-gestacional. Isto é mais bem executado com o aconselhamento pré-concepcional cuidadoso e obtenção de níveis de HbA1c normais antes da gravidez no diabetes pré-gestacional, monitoramento doméstico frequente do nível de glicose (geralmente 4 a 5 vezes por dia), ajuste da alimentação e exercício regular.

O exercício sem sustentação de peso ou de baixo impacto pode ser iniciado ou mantido. Mesmo pequenas séries de exercício irão sensibilizar a resposta da paciente à insulina por aproximadamente 24 horas. Todos os profissionais de saúde devem enfatizar a importância da alimentação. As fibras solúveis fornecem saciedade e melhoram o número de receptores de insulina e sua sensibilidade. A restrição de carboidrato melhora o controle glicêmico e pode permitir que a paciente atinja seus objetivos glicêmicos usando alimentação e exercício. As calorias são prescritas em 25 a 35 kcal/kg do peso real do corpo, geralmente 1.800 a 2.400 kcal/d. A alimentação deve ser de aproximadamente 40% de carboidrato, 40% de gordura e 20% de proteína geralmente dividida em três refeições e dois ou três lanches por dia. Um pequeno lanche antes de dormir é particularmente importante para prevenir a hipoglicemia noturna. Quando os valores pós-

prandiais excedem os alvos, é importante revisar toda a ingestão recente de comida e ajustar a escolha, preparação e tamanho da porção dos alimentos.

O automonitoramento dos níveis de glicemia em jejum, 1 ou 2 horas pós-prandiais, e noturno, usando um medidor de glicose, fornece *feedback* instantâneo para avaliar a alimentação e o comportamento da paciente. Quando os objetivos glicêmicos são alcançados, o *feedback* é um poderoso motivador. Erros na alimentação e/ou atividade são identificados e corrigidos quando necessário. Os níveis de glicose favoráveis durante a gravidez são níveis em jejum de 70 a 95 mg/dL e valores pós-prandiais em 1 hora inferiores a 130 a 140 mg/dL ou valores pós-prandiais em 2 horas menores que 120 mg/dL.

Um mínimo de duas consultas a um nutricionista melhora a educação e a participação ativa sobre a alimentação. Os registros alimentares são úteis. O nutricionista revisa conteúdo e calorias e sugere como incluir alimentos de grupos alimentares favoritos para melhorar a adesão. Outros membros da família devem ser estimulados a participar na educação alimentar porque sua compreensão e suporte aumentam a chance de uma alimentação bem-sucedida. Com frequência, os outros membros da família irão se beneficiar das mudanças alimentares saudáveis. Consultas de acompanhamento adicionais entre paciente e nutricionista são importantes quando os objetivos glicêmicos não são atingidos, a mudança de peso é muito expressiva ou muito pequena, ou a paciente está tendo dificuldades de manter a alimentação.

Quando a normoglicemia não puder ser atingida com a alimentação e o exercício isolados, a medicação é acrescida. Embora não endossada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists nem pela ADA, os agentes hipoglicêmicos orais como glibenclamida e metformina são comumente usados.

A glibenclamida, uma sulfonilureia, é amplamente categorizada como classe B ou C na gestação. Considera-se que ela cruza a placenta somente em quantidades mínimas e estudos até agora têm demonstrado resultados geralmente favoráveis quando comparada com a insulina. A glibenclamida é iniciada em doses de 2,5 a 5 mg/d e titulada de forma ascendente até um máximo de 20 mg/d para atingir o controle de glicemia ideal.

A metformina, uma biguanida que suprime a produção de glicose hepática e aumenta a sensibilidade à insulina, tem sido usada por muitos anos como agente de primeira linha nas pacientes não gestantes com diabetes do tipo 2. Ela é da categoria B na gravidez, mas é conhecida por atravessar a placenta e é, portanto, geralmente evitada no primeiro trimestre. Os estudos até o momento têm mostrado que a metformina é um tratamento seguro e eficiente para o diabetes na gravidez, embora, em um ensaio controlado randomizado comparando metformina com o tratamento com glibenclamida, significativamente mais pacientes no grupo da metformina necessitaram do acréscimo de insulina para atingir a euglicemia.

Devido a seu extenso registro de segurança, a insulina permanece o tratamento de primeira linha do diabetes na gravidez para muitos obstetras. As doses diárias de 0,7 U/kg no primeiro trimestre aumentando progressivamente para 1 U/kg posteriormente na gestação são comumente empregadas, embora as mulheres obesas possam requerer quantidades significativamente mais altas. As doses são geralmente divididas em cobertura basal

com agentes de ação intermitente como NPH (protamina neutra Hagedorn) e cobertura prandial com insulina de ação rápida ou regular. As bombas de insulina subcutâneas também podem ser consideradas em pacientes selecionadas.

► Cuidado pré-concepcional

As pacientes com diabetes preexistente devem ser estimuladas a procurar um médico para cuidado antes da concepção. O cuidado pré-concepcional mostrou melhora nos desfechos da gravidez. A avaliação na consulta pré-concepcional inclui o seguinte:

1. História e exame físico completos. Para fornecer uma avaliação do risco, uma revisão pormenorizada da história da paciente deve ser feita. Quaisquer medicações teratogênicas como inibidores da enzima conversora de angiotensina devem ser interrompidas e as vitaminas pré-natais contendo um mínimo de 0,4 mg de ácido fólico devem ser prescritas.
2. Uma avaliação do controle glicêmico. Ajustes na medicação, alimentação e exercício podem ser feitos para idealizar o controle glicêmico. O objetivo é atingir um HbA1c de menos 7% para minimizar os riscos de abortamento espontâneo e anomalias congênitas.
3. Exame ótico para retinopatia. As pacientes com retinopatia devem ser acompanhadas cuidadosamente para evidência de progressão. Se necessário, a terapia por laser pode ser realizada durante a gestação.
4. Uma avaliação da função renal. A função renal é avaliada com um nível de creatinina sérica e uma coleta de urina em 24 horas ou razão albumina/creatinina urinária para medir a excreção de proteína. As pacientes com nefropatia clínica devem ser aconselhadas sobre os riscos de complicações na gravidez, que incluem piora da função renal, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e parto pré-termo.
5. Uma avaliação da função tireoidiana. A função tireoidiana deve ser avaliada, em particular no diabetes tipo 1, devido à associação entre doença tireoidiana autoimune e diabetes. Além disso, as pacientes com diabetes de longa data ou hipertensão podem ser rastreadas para doença cardíaca isquêmica com um eletrocardiograma.

► Cuidado antenatal

Após a confirmação da gravidez, as pacientes devem ter um cuidado antenatal regular para avaliar o controle glicêmico. A avaliação é feita por meio do automonitoramento de glicemia e o tratamento é ajustado de acordo.

No primeiro trimestre, uma ultrassonografia pode ser obtida para documentar a viabilidade, em particular se o controle glicêmico não for o ideal. As avaliações laboratoriais antenatais rotineiras devem ser feitas. Uma urocultura é particularmente importante porque as pacientes diabéticas correm risco aumentado de bacteriúria assintomática.

No segundo trimestre, uma ultrassonografia fetal para anatomia é recomendada devido ao risco de anomalias fetais. A ecocardiografia fetal é indicada em pacientes com diabetes preexistente para rastrear doença cardíaca congênita.

No terceiro trimestre, ultrassonografias adicionais são indicadas para avaliar o crescimento fetal. Isto também se aplica a pacientes que têm recebido um diagnóstico de diabetes gestacional. Além disso, tendo em conta os riscos aumentados de morte fetal, a inspeção do bem-estar fetal é iniciada, geralmente em 32 a 34 semanas de gestação. Isto consiste em dois testes semanais de cardiotocografia ou perfil biofísico modificado duas vezes por semana. O monitoramento do movimento fetal materno ("contagem dos chutes") usando uma contagem até 10 ou um método similar é recomendado para todas as gestantes, incluindo aquelas com diabetes, para reduzir a taxa de natimortalidade.

O momento do parto envolve equilibrar os seus riscos, em particular a prematuridade e SDRA, com os riscos do manejo expectante, a saber natimorto. Quando a avaliação fetal não é tranquilizante, o feto maduro deve nascer. Em tais casos próximos ao termo, a amniocentese para obter o líquido amniótico para a maturidade pulmonar pode ser útil. Se o feto estiver maduro, o parto pode prosseguir. Se o feto estiver imaturo, então deve-se tomar uma decisão na qual o risco de dano fetal é ponderado contra os riscos de parto pré-termo. A participação da paciente, seu parceiro e dos departamentos de neonatologia e perinatologia pode facilitar um plano de ação.

Na ausência de uma clara indicação para o parto, como o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, a avaliação da maturidade fetal pulmonar é recomendada para o parto eletivo antes de 39 semanas. Em pacientes com DMG ou diabetes preexistente que requerem insulina ou medicações orais para manter a euglicemia, o manejo expectante além da data provável do prazo geralmente não é recomendado.

O trabalho de parto pré-termo é mais frequente entre pacientes com diabetes. O principal objetivo da tocolise é retardar a cirurgia de modo que a terapia com glicocorticoide para acelerar a maturação fetal possa ser administrada em 48 horas. A tocolise por sulfato de magnésio é amplamente usada. A nifedipina é uma alternativa razoável. Betamiméticos adrenérgicos como a terbutalina se possível devem ser evitados porque estes fármacos podem causar hiperglicemia grave e raramente cetoacidose. Como os glicocorticoides também causam hiperglicemia, uma infusão intravenosa contínua de insulina pode ser necessária para manter os níveis normais de glicose.

O diabetes materno não é uma indicação para cesariana em si; contudo, se houver coexistência de macrosomia, o risco de distocia do ombro aumenta muito. Portanto, o American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda que a cesariana eletiva seja considerada neste cenário, em particular se o peso fetal estimado estiver superior a 4.500 g.

HIPERGLICEMIA E CETOACIDOSE GRAVE

As mudanças metabólicas que resultam em diminuição da sensibilidade à insulina durante a gravidez também tornam a hiperglicemia e a cetoacidose graves mais comuns. Os sintomas presentes de cetoacidose são similares aos da paciente não grávida e incluem náusea, vômito, desidratação, dor abdominal e confusão. Os achados laboratoriais anormais incluem acidose metabólica de *anion gap* (pH arterial inferior a 7,3), bicarbonato sérico baixo (inferior a 15 mEq/L), hiperglicemia e cetona sérica elevada. O manejo é essencialmente o mesmo nas gestantes e nas não gestantes e consiste em terapia por insulina, monitoramento cuidadoso do nível de potássio e reposição de líquido. Deve-se igualmente dar atenção ao bem-estar fetal, mas cetoacidose diabética não é uma indicação para o parto, porque, embora o monitoramento da frequência cardíaca fetal muitas vezes demonstre inicialmente padrões não tranquilizadores, estes geralmente melhoram à medida que a cetoacidose materna é corrigida.

► Manejo intraparto

O objetivo do manejo intraparto é evitar a hiperglicemia materna e assim minimizar o risco de hipoglicemia neonatal após o parto.

A infusão de glicose é fornecida a todas as pacientes em trabalho de parto como 5% de dextrose em solução de Ringer com lactato ou um cristalóide similar. A taxa geralmente é de 125 mL/h (fornecendo 6,25 g de glicose por hora) a menos que a paciente precise de mais. A infusão em bólus de líquido intravenoso antes da anestesia condutiva não deve conter glicose.

Um monitor de glicose ao lado da cama pode ser usado para monitorar os níveis de glicose a cada 2 a 4 horas no início do trabalho de parto e a cada 1 a 2 horas no trabalho de parto ativo. As pacientes que requerem insulina podem receber uma infusão contínua de insulina regular, muitas vezes preparada como 25 U em 250 mL de solução salina (0,1 U/mL), de acordo com o protocolo instituído para insulina intravenosa. A maioria das pacientes requer aproximadamente 0,5 a 2 U/h, embora as taxas sejam ajustadas com base no nível de glicose capilar.

O amadurecimento cervical para a indução do trabalho de parto, se indicado, é conduzido de maneira semelhante às parturientes não diabéticas. O monitoramento fetal eletrônico contínuo é usado. Nas gestações diabéticas, a capacidade do feto de tolerar o estresse do trabalho de parto pode ser limitada. As anormalidades da frequência cardíaca fetal devem ser avaliadas com estimulação acústica ou de escalo ou monitoramento da saturação de oxigênio fetal. Se o bem-estar fetal não puder ser demonstrado, o parto imediato, muitas vezes por cesariana, é indicado. Se houver suspeita de macrosomia fetal, o parto vaginal instrumentado deve ser considerado com grande cuidado, se efetivamente necessário. O bebê da mulher diabética corre risco aumentado de distocia do ombro e isto deve ser antecipado com os profissionais adequados, anestesia obstétrica e ressuscitação neonatal disponível no parto.

Se houver planejamento para repetição de cesariana ou de outra cirurgia eletiva, ela deve ser programada para a manhã seguinte, se possível. A paciente deve tomar sua dose de hipoglicemiante oral ou de insulina na noite precedente, mas a dose matinal deve ser suspensa. Na manhã da cirurgia, o nível de glicose é monitorado e a ne-

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Pregestational Diabetes Mellito*. ACOG Practice Bulletin N°. 60. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2005.

American Diabetes Association. Standards of medical care. *Diabetes Care* 2010;133:S11-S61. PMID: 20042772.

Boulot P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, et al. Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2990-2993. PMID: 14578228.

cessidade de insulina basal geralmente é tratada com insulina intravenosa contínua para manter a glicemia entre 70 e 120 mg/dL.

► Cuidado pós-parto

No pós-parto, a paciente deve retornar à dieta da ADA tão logo seja clinicamente indicado. A sensibilidade à insulina aumenta acentuadamente neste período. Nas pacientes com DMG, a glicemia deve normalizar após o parto. Nas pacientes pré-gestacionais, como regra geral, as doses de insulina podem ser reduzidas para aproximadamente metade da dose na gravidez. O monitoramento da glicose deve ser mantido, em particular no cenário da doença do tipo 1. Se a paciente se submeteu à cirurgia, doses escalonadas podem ser implementadas até a ingestão oral puder ser estabelecida. Os níveis de glicose devem ser mantidos abaixo de 140 a 150 mg/dL para auxiliar a paciente na cura. A amamentação é fortemente estimulada e pode dar proteção contra o desenvolvimento de diabetes infantil no bebê. A hipoglicemia pós-alimentação pode ser evitada aumentando a ingestão calórica na forma de lanches.

► Contracepção

As opções contraceptivas para mulheres diabéticas sem complicações vasculares são as mesmas das mulheres não diabéticas. Nas mulheres com risco aumentado de embolia, a contracepção hormonal contendo estrogênio não é recomendada, mas métodos somente com progesterona, incluindo o sistema intrauterino com levonorgestrel, podem ser oferecidos. A esterilização permanente deve estar disponível às mulheres com diabetes que tenham prole completa.

► Prognóstico

O prognóstico para mulheres com diabetes pré-gestacional geralmente não é alterado pela gravidez. Uma pequena porcentagem de mulheres com dano em órgãos-alvo relacionado ao diabetes antes da gravidez pode sofrer piora de sua condição. As mulheres com nefropatia diabética moderada à grave antes da gravidez (definida como creatinina sérica de 1,9 mg/dL ou mais) correm risco aumentado de declínio permanente na função renal com a gravidez. Aproximadamente 10% das mulheres que preenchem estes critérios avançam para a doença renal de estágio final. Do mesmo modo, a retinopatia diabética piora em algumas mulheres durante a gravidez. O controle glicêmico estrito atingido durante a gravidez está associado à piora da retinopatia proliferativa. A terapia a laser, contudo, é um tratamento efetivo da retinopatia e é segura durante a gravidez.

► O marco do DMG é a resistência à insulina.

► O DMG está associado com um aumento no risco de complicações maternas e fetais/neonatais.

► Patogênese

Aproximadamente 7% das gestações são afetadas por DMG, variando de 1 a 14%, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos empregados. Contudo, é esperado que a prevalência da doença continue a subir, como resultado do aumento na prevalência de fatores de risco como obesidade na população gestante.

O marco do DMG é a resistência à insulina, e, como tal, é etiológicamente similar ao diabetes do tipo 2. Na verdade, muitas pacientes com diagnóstico de DMG que é feito no início da gestação podem ter intolerância à glicose que antecede a gravidez. Igualmente, sabe-se que até 50% das pacientes com DMG desenvolverá o diabetes do tipo 2 posteriormente na vida. Reconhecendo isso, a International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recomendou recentemente que mulheres em alto risco consideradas como tendo diabetes definido por critérios-padrão cedo na gravidez sejam classificadas como tendo diabetes “clínico” em vez de “gestacional”.

O DMG e o diabetes do tipo II estão patogeneticamente relacionados. Na verdade, o DMG pode ser considerado como a doença do tipo 2 que é desmascarada pelas mudanças metabólicas da gravidez. Portanto, não é surpresa que os fatores de risco para as duas condições sejam similares e incluam obesidade, história familiar, etnia minoritária e idade avançada.

A resistência progressiva à insulina que ocorre nas gestações normais está associada com um aumento na liberação de insulina pelas células beta do pâncreas de modo a manter a homeostase da glicose. As mulheres com DMG exibem mais resistência à insulina do que as pacientes normais, em função de sua condição metabólica pré-gestacional. O DMG se manifesta quando as células beta são incapazes de sobrepor a diminuição da sensibilidade à insulina, e o resultado é a hiperglicemia.

As mulheres com DMG continuam a demonstrar defeitos no pós-parto na ação de insulina. Estes defeitos incluem as regulações da liberação de glicose, produção de glicose e concentrações de ácido graxo livre no plasma, junto com defeitos na função da célula beta pancreática, que precede o desenvolvimento do diabetes do tipo 2.

► Achados clínicos

Apesar de décadas de pesquisa, a abordagem ideal ao rastreamento e ao diagnóstico do DMG tem permanecido um ponto muito controverso. A avaliação do risco de DMG é executada na primeira consulta pré-natal em todas as mulheres que já não foram diagnosticadas com diabetes. As mulheres em alto risco devem ser rastreadas para glicemia tão logo seja possível. As características de alto risco incluem o seguinte:

DIABETES MELITO GESTACIONAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

► O DMG tem sido tradicionalmente definido como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez.

1. Idade superior que 35 a 40 anos.
2. Obesidade (índice de massa corporal [IMC] pré-gestacional superior a 30).
3. História prévia de DMG.
4. Glicosúria grave (maior que 2+ no dipsticil).
5. História de natimortalidade sem explicação.
6. Síndrome do ovário policístico.
7. Forte história familiar de diabetes.

Se os resultados do teste não demonstrarem diabetes, estas mulheres devem ser novamente testadas entre 24 e 28 semanas de gestação.

No passado, o rastreamento plasmático universal foi recomendado para todas as mulheres. Contudo, é aceitável abdicar disso em mulheres consideradas como de baixo risco. Um indivíduo em baixo risco satisfaz todos dos seguintes critérios:

1. Idade inferior a 25 anos.
2. Não pertencer a um grupo étnico em risco aumentado (i.e., não ser hispano-americano, afro-americano, americano nativo, americanos asiáticos ou das ilhas do Pacífico).
3. IMC de 25 ou menos.
4. Sem história prévia de tolerância à glicose anormal.
5. Sem história prévia de desfecho obstétrico adverso.
6. Sem conhecimento de diabetes em parente de primeiro grau.

Contudo, quando estes critérios são aplicados, apenas 10% da população estará fora do rastreamento; portanto, muitos obstetras acreditam que é mais prático realizar um rastreamento para glicemia em todas as gestantes.

Atualmente, o American College of Obstetricians and Gynecologists e a ADA defendem uma dupla abordagem para o rastreamento. O passo 1 consiste em um teste de provocação de glicose (TPG) oral, 50 g em 1 hora, que é administrado entre 24 e 28 semanas de gestação. O TPG pode ser feito em qualquer momento do dia e sem consideração ao tempo da refeição anterior. Se este teste for positivo, ele é seguido pelo teste diagnóstico, um TTGO, 100 g em 3 horas.

O limiar correto para um resultado anormal para o TPG não foi definitivamente definido. O valor da glicemia original para um rastreamento anormal (superior a 140 mg/dL) foi escolhido arbitrariamente e posteriormente validado por sua capacidade de prever o futuro desenvolvimento do diabetes na mãe, e não por qualquer correlação com o desfecho de gravidez adverso. Na verdade, o limiar de glicemia acima do qual os desfechos adversos começam a aumentar nunca foi estabelecido. O recente HAPO *study* (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) tratou deste assunto e descobriu que não existe nenhum limiar destacado. Ao contrário, há uma relação contínua entre níveis de glicemia e desfecho adverso. Este estudo confirmou que, mesmo em mulheres que não satisfizeram os critérios para um diagnóstico de DMG, o risco de complicações aumentou em proporção com um aumento na glicose no sangue.

No limiar glicêmico de 140 mg/dL, 80% das pacientes com DMG serão detectadas, mas aproximadamente 15% de todas as pacientes rastreadas irão requerer um teste definitivo adicional.

Baixar o limiar de 140 para 130 mg/dL, como defendem muitos especialistas, poderia resultar em uma taxa de detecção de 90%, mas poderia resultar em exames falso-positivos em muito mais mulheres. Nas pacientes cujo resultado do rastreamento é superior a 200 mg/dL, um diagnóstico de DMG pode ser feito sem teste adicional.

O teste diagnóstico é geralmente executado com a administração de um TTGO, 100 g em 3 horas após um jejum noturno. Dois diferentes esquemas de classificação de resultados são empregados, que foram adaptados dos valores sanguíneos de O'Sullivan e Mahar originais. Não há uma nítida vantagem de um esquema sobre o outro. Um diagnóstico de DMG é feito quando dois ou mais limiares são satisfeitos ou excedidos. Contudo, a morbidade é aumentada com apenas um valor anormal simples e, portanto, muitos clínicos defendem o início da terapia alimentar neste cenário.

Fora dos Estados Unidos, uma abordagem simples ao teste usando uma carga de glicose oral, 75 g em 2 horas, é amplamente usada. Em 2010, após a publicação dos achados do HAPO *study*, o AIDPSG propôs que esta abordagem simples substitua os atuais testes de rastreamento e diagnóstico. Com base nas recomendações do IADPSG, o diagnóstico de DMG pode ser feito se houver um ou mais valores anormais no TTGO de 75 g. Os limiares para os dois TTGO, de 100 g e 75 g, são listados no Quadro 31-4.

► Complicações

Similar ao diabetes pré-gestacional, o DMG está associado com um aumento no risco de complicações maternas e fetais incluindo pré-eclâmpsia, natimortalidade e macrosomia. Os bebês nascidos de mães com diabetes gestacional correm risco aumentado de hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e hipocalcemia e SDRA.

O DMG pode também estar associado com consequências à saúde de longo prazo para o feto. A prole de mães com DMG parece estar em risco aumentado de obesidade e tolerância à glicose prejudicada posteriormente na vida.

Quadro 31-4 Critérios diagnósticos para o diabetes melito gestacional

	Nível Plasmático/Sérico no TTG, 100 g (mg/dL) (Carpenter/Coustan)	Nível Plasmático no TTG, 100 g (mg/dL) (National Diabetes Data Group)	Nível Plasmático no TTG, 75 g (mg/dL) (IADPSG)
Em jejum	95	105	92
1 hora	180	190	180
2 horas	155	165	153
3 horas	140	145	–

TTG, teste de tolerância à glicose; IADPSG, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups.

Diferentemente da prole de mulheres com diabetes pré-gestacional, os fetos de mulheres com DMG verdadeira não correm risco aumentado de malformação estrutural fetal.

► Tratamento

O tratamento de mulheres com DMG se foca em atingir um controle rigoroso do nível da glicemia e assim minimizar o risco de complicações maternas e fetais. No momento do diagnóstico, o aconselhamento nutricional é fornecido e as pacientes recebem a prescrição de uma alimentação diabética de 1.800 a 2.400 kcal/d. A alimentação deve ser de aproximadamente 40% de carboidrato, 40% de gordura e 20% de proteína geralmente dividida em três refeições e dois ou três lanches por dia.

As pacientes são aconselhadas a iniciar o monitoramento da glicose domiciliar em jejum, 1 ou 2 horas pós-prandiais e glicose noturna usando um medidor de glicose. Os níveis de glicose ideais durante a gravidez são níveis em jejum de 70 a 95 mg/dL e valores pós-prandiais em 1 hora de menos de 130 a 140 mg/dL ou valores pós-prandiais em 2 horas de menos de 120 mg/dL. Quando os valores pós-prandiais excedem os objetivos, é importante rever toda a ingestão recente de alimentos e ajustar a escolha, a preparação e o tamanho da porção alimentar. Quando a normoglicemia não puder ser atingida com a dieta e o exercício isolados, a medicação é acrescida.

Assim como o diabetes pré-gestacional, o tratamento do DMG que não teve sucesso com a modificação alimentar isolada geralmente começa com a insulina como terapia de primeira linha. Contudo, uma série de estudos tem demonstrado que hipoglicêmicos orais como a glibenclamida e a metformina são eficazes em atingir o controle glicêmico com um perfil de segurança favorável para o feto. A glibenclamida, uma sulfonilureia, é amplamente categorizada como classe B ou C da gravidez. Considera-se que ela atravesse a placenta em apenas mínimas quantidades e os estudos até agora têm demonstrado resultados geralmente favoráveis quando comparados com a insulina. A glibenclamida é iniciada em doses de 2,5 a 5 mg/d e titulada de forma ascendente até um máximo de 20 mg/d para atingir o controle glicêmico ideal.

► Cuidado antenatal

As mulheres com DMG que é bem controlado somente com a alimentação geralmente não necessitam de teste fetal antenatal. No cenário do excelente controle glicêmico atingido pela alimentação isolada, a inspeção fetal com cardiotocografia ou perfis biofísicos pode ser iniciada em 40 semanas. Contudo, para mulheres que requerem medicação para o controle de seus açúcares no sangue, que são não aderentes ou que têm DMG que não está bem controlada, o início da inspeção fetal e avaliação por ultrassonografia do crescimento fetal são aconselhados.

► Manejo intraparto

Igual às mulheres com diabetes pré-gestacional, o objetivo do manejo intraparto das mulheres com DMG é evitar a hiperglice-

mia materna e assim minimizar o risco de hipoglicemia neonatal após o parto.

A infusão de glicose é fornecida a todas as pacientes em trabalho de parto como 5% de dextrose na solução de Ringer com lactato ou um cristalóide similar. A taxa geralmente é de 125 mL/h (fornecendo 6,25 g de glicose por hora) a menos que a paciente precise de mais. A infusão em bólus de líquido intravenoso antes da anestesia condutiva não deve conter glicose.

Um monitor de glicose ao lado da cama pode ser usado para monitorar os níveis de glicose a cada 2 a 4 horas no início do trabalho de parto e a cada 1 a 2 horas no trabalho de parto ativo. As pacientes que requerem insulina podem receber uma infusão contínua de insulina regular, muitas vezes preparada como 25 U em 250 mL de solução salina (0,1 U/mL), de acordo com o protocolo da instituição para insulina intravenosa. A maioria das pacientes requer aproximadamente 0,5 a 2 U/h, embora as taxas sejam ajustadas com base no nível de glicose capilar.

O amadurecimento cervical para a indução do trabalho de parto, se indicado, é conduzido de maneira semelhante às parturientes não diabéticas. O monitoramento fetal eletrônico contínuo é usado. Se o bem-estar fetal não puder ser demonstrado, o parto diligente, muitas vezes por cesariana, é indicado. Se houver suspeita de macrosomia fetal, o parto vaginal instrumentado deve ser considerado com grande cuidado, se efetivamente necessário. O bebê de mãe diabética corre risco aumentado de distocia do ombro e isto deve ser antecipado com a equipe adequada, anestesia obstétrica e ressuscitação neonatal disponível no parto.

Se houver planejamento para repetição da cesariana ou de outra cirurgia eletiva, ela deve ser programada para as primeiras horas da manhã, se possível. A paciente deve tomar sua dose de hipoglicemiante oral ou de insulina na noite precedente, mas a dose matinal deve ser suspensa. Na manhã da cirurgia, o nível de glicose é monitorado e a necessidade de insulina basal geralmente tratada com insulina intravenosa contínua para manter a glicemia entre 70 e 120 mg/dL.

► Cuidado pós-parto

Como o DMG se resolve com o parto do feto e da placenta, o cuidado pós-parto rotineiro no período de pós-parto imediato é o suficiente. Para a paciente com DMG verdadeiro, todas as medicações para controle do açúcar no sangue são interrompidas após o parto, assim como o monitoramento da glicose.

► Prognóstico

As mulheres diagnosticadas com DMG correm risco aumentado de desenvolver futuramente diabetes do tipo 2. Elas têm cerca de 50% de risco de desenvolver a doença dentro de 10 a 15 anos. A modificação no estilo de vida pode postergar ou impedir completamente o início do diabetes em adultos com tolerância à glicose prejudicada e, portanto, o aconselhamento de uma paciente com DMG deve incluir uma discussão da prevenção de longo prazo da progressão para o diabetes não gestacional.

Todas as pacientes com DMG devem ter um TTGO, 75 g em 2 horas aproximadamente seis semanas após o parto. Aquelas com tolerância normal à glicose devem ser reavaliadas a cada três anos. Aquelas com tolerância à glicose prejudicada ou

Quadro 31-5 Categorias de risco aumentado de diabetes

Glicose em jejum prejudicada (mg/dL)	Tolerância à glicose prejudicada (mg/dL)	HbA1c elevada
GJ, 100-125	TTGO em 2 horas, 140-199	5,7-6,4%

GJ, glicemia em jejum; HbA1c, hemoglobina A1c; TTGO, teste de tolerância à glicose oral com uma carga de 75 g de glicose.

glicose em jejum prejudicada devem ser reavaliadas anualmente (Quadro 31-5).

Todas as mulheres devem ser estimuladas a eliminar ou reduzir quaisquer outros fatores de risco (além da intolerância à glicose) devido à doença cardiovascular. Na prática, isso significa encaminhamento a programas, quando necessário, de cessação do hábito de fumar, e evitar o tabagismo passivo; de participação em atividades físicas regulares; consumo de uma alimentação adequada; para atingir e manter um peso normal e para ser tratada para fatores de risco de doença cardiovascular individual.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Fetal Macrosomia*. ACOG Practice Bulletin Nº 22. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gestational Diabetes*. ACOG Practice Bulletin Nº 30. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2001.

Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008.

Clausen TD, Mathiesen E, Ekbom P, et al. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:323-328. PMID: 15677787.

Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-2211. PMID: 11118027.

Dang K, Homko C, Reece EA. Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women. *J Matern Fetal Med* 2000;9:114-117. PMID: 10902825.

De Lee J. *Principles and Practice of Obstetrics*. 1ST ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1913.

Eriksson UJ, Borg LA, Cederberg J, et al. Pathogenesis of diabetes-induced congenital malformations. *Ups J Med Sci* 2000;105:53-84. PMID: 11095105.

Eriksson UJ, Borg LA, Cederberg J, et al. Pathogenesis of diabetes-induced congenital malformations. *Ups J Med Sci* 2000;105:53-84. PMID: 11095105.

Jimenez-Moleon JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-Del-Castillo JD, et al. Prevalence of gestational diabetes melito; varations related to screening strategy used. *Eur J Endocrinol* 2002;146:831-837. PMID: 12039704.

Jovanovic L, Nakai Y. Successful pregnancy in women eith type 1 diabetes: from preconception through postpartum care. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:79-97. PMID: 16310643.

Kamalakkannan D, Baskar V, Barton DM, et al. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J* 2003;79:454-457. PMID: 12954957.

Kim C, Ferrara A, McEwen LN, et al; TRIAD Study Group. Preconception care in managed care: the Translating Research in Action for Diabetes study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:227-232. PMID: 13672029.

Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-1348. PMID: 19797280.

Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes melito. *N Engl J Med* 2000;343:1134-1138. PMID: 11036118.

Lusignan S, Sismanidis C, Carey IM, et al. Trrend in the prevalence and management of diagnosed type 2 diabetes 1994-201 in England and Wales. *BMC Fam Pract* 2005;6:13. PMID: 15784113.

Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115:55-59. PMID: 20027034.

Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes melito: a meta-analysis. *QJM* 2001;94:435-444. PMID: 11463721.

Rendell M. Dietary treatment of diabetes melito. *N Engl J Med* 2000;342:1440. PMID: 10885301.

Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:313-320.

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14. PMID: 19896746.

Strehlow SL, Mestman JH. Prevention of T2DM in women with a previous history of GDM. *Curr Diab Rep* 2005;5:272-277. PMID: 16033678.

A tireoide e outros distúrbios endócrinos durante a gravidez

Cynthia Gyamfi Bannerman, MD

32

DISTÚRBIOS DA TIREOIDE

As doenças da glândula tireoide estão entre os distúrbios endócrinos mais comuns diagnosticados durante a gravidez. Essas doenças representam um verdadeiro desafio, devido às mudanças observadas na fisiologia da tireoide em consequência da gravidez, dificultando o diagnóstico dos distúrbios da tireoide, e também devido à quantidade limitada de medicações usadas para o tratamento da mãe e do feto durante a gestação. O rastreamento para distúrbios subclínicos da tireoide continua sendo um tópico muito debatido.

FUNÇÃO DA TIREOIDE DURANTE A GRAVIDEZ NORMAL

A tireoide, uma glândula que tem por função a regulação térmica e metabólica do organismo, desenvolve-se na terceira semana de gestação a partir da faringe primitiva. A glândula migra então para o pescoço e começa a produzir hormônio tireoidiano com 10 a 12 semanas de gestação.

A fisiologia da tireoide materna sofre alterações durante a gravidez normal. Ocorre hiperplasia glandular, com aumento de tamanho da tireoide. O volume da glândula apresenta-se aumentado na ultrassonografia, porém a ecoestrutura permanece inalterada. O aumento normal que ocorre na taxa de filtração glomerular renal provoca um aumento na depuração urinária de iodeto, exigindo um maior aporte de iodo alimentar para a produção dos hormônios tireoidianos e a manutenção de suas concentrações. Os níveis de tiroxina (T_4) total e de triiodotironina (T_3) aumentam, em consequência da elevação do nível de sua proteína carreadora, a globulina de ligação da tiroxina (TBG). O estrogênio provoca aumento na síntese de TBG, com diminuição de sua depuração. Em virtude das subunidades semelhantes encontradas na gonadotrofina coriônica e na tireotrofina (hormônio tireoestimulante [TSH]), a reatividade cruzada entre estes dois peptídeos pode levar a um aumento da tiroxina livre (T_4 -livre) no primeiro trimestre. Os níveis de TSH tornam-se mais baixos, enquanto o nível de T_4 -livre fica mais elevado quando os níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG) alcançam o seu valor máximo. Os

níveis elevados de T_4 -livre causam supressão do TSH, o que, por sua vez, leva a níveis dificilmente detectáveis de hormônio de liberação da tireotrofina (TRH) materno. De modo global, a demanda de T_4 aumenta em cerca de 1 a 3% acima das necessidades diárias de mulheres não grávidas. O aumento da demanda começa muito cedo e alcança o limite com 16 a 20 semanas. Essas alterações fisiológicas normais tornam difícil estabelecer um diagnóstico de doença da tireoide durante a gravidez.

Estudos realizados em modelos animais ajudaram a elucidar o papel do T_4 materno no feto. A T_3 é produzida pela conversão do T_4 materno. Foi demonstrado que, se o nível de T_4 materno estiver baixo, os níveis fetais de T_3 no cérebro estarão baixos, mesmo na presença de níveis séricos de T_3 maternos e fetais normais, sugerindo que tanto a T_3 quanto a T_4 no cérebro fetal dependem do T_4 materno. Outra evidência da origem materna da T_3 no cérebro fetal é a constatação de que, na metade da gestação, a concentração fetal de T_3 corresponde a 34% dos níveis em adultos. Esse valor é muito mais alto do que seria esperado, tendo em vista os baixos níveis séricos do feto. É durante a metade da gestação que ocorre a velocidade inicial de crescimento do cérebro do feto, e dados obtidos de animais sugerem que o hormônio tireoidiano necessário para esse desenvolvimento é principalmente de origem materna. No final do primeiro trimestre, o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide do feto torna-se ativo. Com 14 semanas de gestação, a produção fetal de T_4 é detectável. Os níveis normais de hormônios tireoidianos no feto e no recém-nascido são cruciais para a maturação subsequente do encéfalo e o desenvolvimento intelectual.

HIPERTIREOIDISMO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Níveis elevados de T_4 e T_3 livres; níveis suprimidos de TSH
- ▶ Os sinais e os sintomas do hipertireoidismo consistem em intolerância ao calor, fadiga, ansiedade, diaforese, taquicardia e pressão do pulso alargada

► Patogênese

A prevalência do hipertireoidismo (também conhecido como tireotoxicose) durante a gravidez varia de 0,05 a 0,2%. A causa mais comum de hipertireoidismo durante a gravidez é a doença de Graves. A doença de Graves é causada pelo anticorpo tireoestimulante (TRAb), pertencente à classe da imunoglobulina (Ig) G, que se liga com alta afinidade ao receptor de TSH. O TRAb pode atravessar a placenta, ligar-se aos receptores de TSH fetais e provocar hipertireoidismo fetal ou neonatal. Entretanto, a placenta atua como barreira parcial, de modo que, em geral, apenas os fetos com títulos elevados tendem a ser afetados. Outras causas de hipertireoidismo incluem tireoidite, adenoma da tireoide e bócio multinodular.

► Achados clínicos

Os sinais e sintomas de hipertireoidismo — intolerância ao calor, fadiga, ansiedade, diaforese, taquicardia e pressão do pulso alargada — podem ser todos encontrados durante a gravidez normal. Os sinais específicos de hipertireoidismo consistem em pulso superior a 100 bpm, bócio e exoftalmia, embora possam não estar presentes. Podem ocorrer também sintomas gastrintestinais, como náusea intensa e vômitos; todavia, esses sintomas estão relacionados à elevação dos níveis de β -hCG. Os exames laboratoriais confirmam a elevação dos níveis de T_4 , T_4 -livre, T_3 e T_3 -livre, com níveis suprimidos ou indetectáveis de TSH. Os títulos de TRAb estarão elevados em uma porcentagem significativa de pacientes. Outros achados laboratoriais podem incluir anemia normocítica normocrômica, neutropenia discreta e níveis elevados das enzimas hepáticas.

O hipertireoidismo subclínico, uma condição que resulta de níveis suprimidos de TSH e níveis normais de T_4 e T_3 , também é observado durante a gravidez. Foi constatado que 1,7% das mulheres submetidas ao rastreamento apresentam doença subclínica. O hipertireoidismo subclínico não tem nenhum efeito durante a gestação, de modo que não se justifica a realização de rastreamento nem a instituição de tratamento para essa entidade.

► Complicações

A pré-eclâmpsia constitui a complicação mais comum do hipertireoidismo durante a gravidez. Com a transferência transplacentária de grandes quantidades de imunoglobulina tireoestimulante, é possível haver desenvolvimento de tireotoxicose no feto ou no recém-nascido. O hipotireoidismo fetal também pode resultar da administração excessiva de tionamidas. O hipertireoidismo inadequadamente controlado também tem sido associado a um risco aumentado de abortamento, trabalho de parto prematuro e lactentes com baixo peso ao nascer.

A crise tireotóxica é uma complicação potencialmente fatal de mulheres com hipertireoidismo, que pode resultar em insuficiência cardíaca quando não tratada. Foi constatada a ocorrência dessa complicação em 8% das mulheres com tireotoxicose. Os achados clássicos da crise tireotóxica incluem disfunção termorreguladora; efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC), incluindo agitação, delírio e coma; disfunção gastrintestinal; e manifestações cardiovasculares, como taquicardia ou insuficiência cardíaca. Pode ser precipitada por trabalho de parto e parto, cesariana, infecção ou pré-eclâmpsia. Todavia, a miocardiopatia induzida por T_4 é reversível.

► Tratamento

O tratamento durante a gravidez quase sempre consiste em medicamentos antitireoidianos. A cirurgia é efetuada em situações excepcionais, como reações alérgicas a todos os fármacos disponíveis ou ausência de resposta a doses muito altas (“resistência a fármacos”) que, na maioria dos casos, tem sido o resultado de não adesão da paciente ao tratamento. Os objetivos do tratamento consistem em obter rapidamente o estado de eutireoidismo e mantê-lo com a quantidade mínima, porém efetiva, de medicação, proporcionar alívio sintomático e manter os níveis de T_4 -livre no terço superior da faixa normal. As tionamidas constituem a classe de fármacos mais comumente prescrita para o tratamento do hipertireoidismo. Os medicamentos disponíveis são a propiltiouracila (PTU) e o metimazol. Ambos os fármacos atuam ao bloquear a síntese dos hormônios tireoidianos; todavia, a PTU também bloqueia a conversão periférica da T_4 em T_3 . Alguns médicos preferem usar a PTU; porém, relatos de grande número de pacientes indicam que os dois fármacos são igualmente efetivos e apresentam efeitos colaterais semelhantes. A PTU é de ação mais curta, de modo que é necessário um maior número de comprimidos tomados a intervalos mais frequentes. Por esse motivo, o metimazol pode ser preferível quando a adesão da paciente ao tratamento constitui um problema. A dose inicial de metimazol é de 20 a 40 mg/dia, e a dose inicial de PTU, de 200 a 400 mg/dia. A dose é reduzida de modo gradual com a ocorrência de melhora. A maioria das mulheres pode receber tratamento efetivo em uma base ambulatorial; entretanto, pode-se considerar a hospitalização nos casos graves e não controlados no terceiro trimestre, devido ao risco aumentado de complicações. As mulheres que permaneceram eutireóideas com pequenas quantidades de PTU (100 mg/dia ou menos) ou de metimazol (10 mg/dia ou menos) por quatro semanas ou mais podem interromper a medicação com 32 a 34 semanas de gestação, sob estreita vigilância. O propósito dessa conduta é minimizar o risco de hipotireoidismo fetal/neonatal, que de outro modo é incomum com doses de PTU de 200 mg/dia ou menos ou de metimazol de 20 mg/dia ou menos. O tratamento é reiniciado se houver recidiva dos sintomas. As mulheres com bócios volumosos, hipertireoidismo de longa duração ou comprometimento ocular significativo devem manter o tratamento durante toda a gestação. Outros efeitos colaterais potenciais das medicações antitireoidianas incluem prurido, *rash* cutâneo, urticária, febre, artralgias, icterícia colestática, síndrome semelhante ao lúpus e poliartrite migratória. A leucopenia pode representar um efeito da medicação, mas também é observada na doença de Graves sem tratamento; por esse motivo, deve-se obter uma contagem dos leucócitos antes de iniciar o tratamento. A agranulocitose constitui a complicação mais grave; porém, felizmente, é rara e encontrada em apenas 0,1% das pacientes. O tratamento antes da gravidez é preferido àquele ministrado durante a gestação, visto que os desfechos tendem a ser mais satisfatórios. Recentemente, o metimazol tornou-se o tratamento de escolha para o hipertireoidismo durante a gravidez. O motivo disso é que foi constatado que a PTU provoca lesão hepática irreversível, resultando potencialmente em insuficiência hepática.

Podem-se utilizar β -bloqueadores (propranolol, 20 a 40 mg a cada 6 a 8 horas) para alívio sintomático nos casos graves, porém apenas por curtos períodos de tempo (algumas semanas) e antes de 34 a 36 semanas de gestação. Esses fármacos inibem a

conversão da T_4 em T_3 , mas podem estar associados à restrição do crescimento intrauterino e hipoglicemia se forem usados por longos períodos de tempo.

O tratamento da crise tireotóxica tem por objetivo reduzir a síntese de hormônio tireoidiano, minimizar a sua liberação pela glândula tireoide e bloquear os efeitos periféricos dos hormônios tireoidianos. O tratamento agressivo para a crise tireotóxica é crítico para a sobrevivência da paciente. A PTU ou o metimazol são iniciados imediatamente e podem ser administrados por sonda nasogástrica se a paciente tiver alteração do estado mental. Além disso, pode-se administrar solução de iodo, como iodeto de potássio ou solução de Lugol. A solução de iodo atua ao inibir a liberação dos hormônios tireoidianos. Caso a paciente tenha uma história pregressa de anafilaxia induzida por iodo, pode-se, então, administrar carbonato de lítio. A hidratação e o suporte nutricional também são importantes. Os β -bloqueadores também são administrados para alívio dos sintomas, como taquicardia e palpitações, e esses fármacos também podem inibir a conversão periférica da T_4 em T_3 . Os glicocorticoides também podem ser usados nos casos graves para reduzir a conversão periférica da T_4 em T_3 . Deve-se evitar o uso de ácido acetilsalicílico nessas pacientes, visto que ele pode aumentar as concentrações de T_4 -livre e T_3 .

► Prognóstico

O prognóstico materno e fetal para o hipertireoidismo durante a gravidez, quando bem controlado, geralmente é excelente.

A. Efeito do hipertireoidismo na gravidez

As complicações potenciais de hipertireoidismo na mãe consistem em aborto espontâneo, hipertensão induzida pela gravidez, parto prematuro, anemia, maior suscetibilidade às infecções, descolamento prematuro da placenta e, nos casos graves não tratados, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva e crise tireotóxica. No feto, as possíveis complicações consistem em hipertireoidismo fetal e neonatal, restrição do crescimento intrauterino, natimorto, prematuridade e morbidade relacionada com os medicamentos antitireoidianos. A maioria das complicações maternas e neonatais é observada nos casos de hipertireoidismo não controlado ou não tratado.

Cerca de 1 a 5% dos lactentes nascidos de mães com doença de Graves apresentam hipertireoidismo por ocasião do nascimento, em consequência da transferência transplacentária de TRAb. O risco fetal/neonatal correlaciona-se com os títulos maternos de TRAb. Os sinais de hipertireoidismo fetal consistem em taquicardia fetal (frequência cardíaca acima de 160 bpm), bócio fetal e crescimento deficiente. Em alguns casos, foram confirmados níveis elevados de hormônios tireoidianos fetais detectados por cordocentese. São recomendados testes de bem-estar fetal para os casos inadequadamente controlados e para pacientes com títulos elevados de TRAb, mesmo quando eutireóides. A ultrassonografia seriada mostra-se útil para determinação do tempo de gestação e avaliação do crescimento fetal.

A amamentação é permitida se a dose diária total de PTU for de 150 mg ou menos, ou se a dose diária de metimazol for de 10 mg ou menos. O medicamento deve ser tomado imediatamente depois de cada mamada, e o lactente precisa ser monitorado periodicamente.

B. Efeito da gravidez no hipertireoidismo

Não se acredita que a gravidez possa alterar a evolução do hipertireoidismo.

HIPERTIREOIDISMO TRANSITÓRIO E HIPERÊMESE GRAVÍDICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Náusea intensa e vômitos acompanhados de perda de peso
- Baixos níveis séricos de TSH com elevação discreta de T_4 -livre

► Patogênese

Observa-se a ocorrência de hipertireoidismo bioquímico na maioria das mulheres (66%) com hiperêmese gravídica. A etiologia mais provável consiste na estimulação dos receptores de tireotrofina em consequência das concentrações séricas elevadas de hCG.

► Achados clínicos

As anormalidades laboratoriais incluem baixos níveis séricos de TSH e discreta elevação de T_4 -livre. Os níveis séricos de T_3 não estão elevados em mulheres com hipertireoidismo transitório da hiperêmese gravídica. O grau de anormalidades da função tireoidiana correlaciona-se com a intensidade dos vômitos.

► Diagnóstico diferencial

Pode ser difícil diferenciar mulheres no início da gravidez com perda de peso, taquicardia, vômitos e evidências laboratoriais de hipertireoidismo da tireotoxicose precoce verdadeira. As mulheres com hipertireoidismo transitório da hiperêmese gravídica não apresentam história pregressa de doença da tireoide, não têm bólios palpáveis e, à exceção da taquicardia, nenhum outro sinal ou sintoma de hipertireoidismo. Os resultados para a pesquisa de anticorpos contra a tireoide são negativos. No hipertireoidismo transitório da hiperêmese gravídica, os níveis de TSH podem estar suprimidos, e os níveis de T_4 -livre elevados, porém os níveis de T_3 são mais baixos do que aqueles observados no hipertireoidismo verdadeiro. No hipertireoidismo verdadeiro, ambos os níveis estão habitualmente elevados.

► Tratamento

O tratamento é sintomático, e não se recomenda o uso de medicamentos antitireoidianos.

► Prognóstico

O hipertireoidismo leve associado ao hipertireoidismo transitório da hiperêmese gravídica regride habitualmente com 20 semanas de gestação. O tempo de resolução é amplamente variável (1 a 10 semanas).

HIPOTIREOIDISMO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Níveis elevados de TSH e baixos níveis de T_4 -livre
- ▶ Sintomas: ganho ponderal modesto, fadiga, sonolência, letargia, diminuição da capacidade de realizar exercícios, depressão e intolerância ao frio (muito rara na gravidez normal)

▶ Patogênese

O hipotireoidismo franco (níveis elevados de TSH, baixos níveis de T_4 -livre) tem sido relatado em um em cada 1.000 a 2.000 partos. Um estudo conduzido por Casey e colaboradores constatou uma incidência de hipotireoidismo franco de 1,8 por 1.000 em mulheres grávidas. O hipotireoidismo subclínico (níveis elevados de TSH, nível normal de T_4 -livre) é mais comum, com uma incidência de 23 por 1.000 durante a gravidez. Por conseguinte, a incidência global do hipotireoidismo é de 2,5%.

A causa mais comum de hipotireoidismo é a tireoidite de Hashimoto, que é observada em 8 a 10% das mulheres em idade reprodutiva. As causas menos comuns incluem hipotireoidismo transitório na tireoidite silenciosa (indolor) e subaguda, fármacos, irradiação externa do pescoço com altas doses, hipotireoidismo congênito, distúrbios metabólicos hereditários e síndromes de resistência aos hormônios tireoidianos. Pode ocorrer hipotireoidismo secundário na doença hipófise ou hipotalâmica. Os fármacos que podem causar hipotireoidismo ao interferir na síntese e/ou na liberação dos hormônios tireoidianos incluem medicamentos antitireoidianos (PTU, metimazol), iodo e lítio. A depuração aumentada da T_4 é causada pela carbamazepina, fenitoína e rifampicina. A amiodarona diminui a conversão da T_4 em T_3 e inibição da ação da T_3 . Observa-se uma interferência na absorção intestinal com hidróxido de alumínio, colestiramina, sulfato ferroso, cálcio, vitaminas, soja e sucralfato. Muitas gestantes fazem uso de sulfato ferroso, e é importante assegurar que a T_4 seja tomada pelo menos 2 horas antes (algumas vezes, recomenda-se até mesmo 4 horas antes), devido à possível formação de complexos de ferro férrico T_4 insolúveis, resultando em diminuição da absorção de T_4 .

▶ Achados clínicos

O diagnóstico clínico é difícil, e, com frequência, não há suspeita da doença, exceto nos casos avançados. Os sintomas são insidiosos e podem ser mascarados pelo estado hipermetabólico da gravidez. Os sintomas consistem em ganho ponderal modesto, fadiga, sonolência, letargia, diminuição da capacidade de realizar exercícios físicos, depressão e intolerância ao frio (muito rara na gravidez normal). Os sinais consistem em redução geral da velocidade da fala e dos movimentos, pele seca e pálida ou amarelada, cabelos finos e escassos, rouquidão, bradicardia (também incomum durante a gravidez), mixedema, hiporreflexia, prolongamento do relaxamento dos reflexos, síndrome do túnel do carpo e bócio difuso ou nodular.

O melhor exame laboratorial é o nível de TSH; os exames atuais possibilitam um diagnóstico muito precoce e a monitoração acurada do tratamento. Outros exames úteis incluem a T_4 -livre e os títulos de anticorpos. A presença de baixos níveis de T_4 -livre com elevação do TSH é diagnóstica de hipotireoidismo. Além disso, pode ocorrer anemia macrocítica ou normocítica normocrômica. Em geral, resulta da diminuição da eritropoiese, mas também pode ser causada por deficiência de vitamina B_{12} , ácido fólico ou ferro. Os níveis de lipídeos e de creatina fosfoquinase (de origem muscular) podem estar elevados. O hipotireoidismo pode ser observado mais comumente em mulheres com diabetes tipo 1.

▶ Complicações

A. Efeito do hipotireoidismo na gravidez

Alguns estudos relataram um aumento de duas vezes na taxa de abortamento espontâneo em mulheres com níveis elevados de anticorpos antitireoidianos, mesmo no estado eutireoideia, embora esse achado não tenha sido universalmente confirmado. Esses anticorpos (antiperoxidase [TPO], anticorpo antimicrosossomical [AMA] e anticorpo antitireoglobulina [ATG]) podem atravessar a placenta e causar hipotireoidismo neonatal que, se não for tratado, pode resultar em graves deficiências cognitivas. Foram relatados valores mais baixos de QI em lactentes de mães mesmo com hipotireoidismo muito leve. Observa-se um risco aumentado de pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, restrição do crescimento intrauterino, prematuridade e morte fetal intrauterina. A gravidade da hipertensão e de outras complicações perinatais é maior na mulher com hipotireoidismo mais grave. O tratamento precoce e a monitoração rigorosa para assegurar um estado de eutireoidismo impedem ou diminuem as complicações perinatais.

B. Efeito da gravidez no hipotireoidismo

Sabe-se que a gravidez está associada a uma necessidade crescente de hormônio tireoidiano. Este é o motivo da avaliação dos níveis maternos de TSH em cada trimestre, com avaliações mais frequentes, a cada quatro semanas, se for considerada a necessidade de mudanças da dose. As necessidades habitualmente retornam aos níveis pré-gravídicos no puerpério, e, depois desse período, a dose também pode ser ajustada a intervalos mensais.

▶ Tratamento

A levotiroxina constitui, há muito tempo, o tratamento de escolha. O conteúdo hormonal dos fármacos sintéticos é mais confiavelmente padronizado, e esses fármacos substituem a tireoide desidratada como base do tratamento. Recomenda-se a administração de T_4 apenas. No processo fisiológico normal, a T_4 sofre desidratação a T_3 nos tecidos extratireoidianos. Além disso, no início da gestação, o cérebro fetal é incapaz de utilizar a T_3 materna. A melhor hora para tomar a levotiroxina é no início da manhã, com o estômago vazio. As mulheres que têm náusea e vômitos devem tomar o medicamento mais tarde durante o dia, até haver melhora dos vômitos. Numerosos relatos indicam que as necessidades de T_4 aumentam durante a gravidez. Os níveis de TSH devem ser verificados a cada quatro semanas, e deve-se efetuar um ajuste da dose até o nível de TSH manter-se na extremidade inferior da faixa

normal. A dose inicial deve ser de 2 µg/kg de peso corporal atual. Outros ajustes são feitos de acordo com os níveis de TSH. Se os níveis de TSH estiverem elevados, porém superiores a 10 µU/mL, acrescentar 25 a 50 µg/dia; se os níveis de TSH forem superiores a 10, porém inferiores a 20, acrescentar 50 a 75 µg/dia; e, por fim, se os níveis de TSH forem superiores a 20, acrescentar 75 a 100 µg/dia. Mudanças realizadas com intervalos de menos de quatro semanas podem levar a um tratamento excessivo. Até 85% das mulheres que recebem reposição de T₄ antes da gravidez necessitarão de doses mais altas durante a gestação. Os níveis devem ser verificados no início da gravidez e, em seguida, a cada trimestre para manter o eutireoidismo. Depois do parto, a dose é reduzida para quantidades pré-gravídicas, e os níveis de TSH são determinados com 4 a 8 semanas após o parto. Nas mulheres com doença hepática, os níveis de TSH não podem ser usados para orientar o tratamento. Nesses casos, o nível de T₄-livre deve ser mantido no terço superior da faixa normal.

Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1283–1292. PMID: 17077257.

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

► **Níveis séricos elevados de TSH com níveis normais de T₄-livre**

► Patogênese

O hipotireoidismo subclínico é uma condição caracterizada por níveis elevados de TSH, com nível normal de T₄-livre. A incidência desse achado é de aproximadamente 2,5% nas mulheres grávidas e de 5% nas mulheres em idade reprodutiva. Acredita-se que as causas do hipotireoidismo subclínico sejam as mesmas do hipotireoidismo franco.

► Achados clínicos

O hipotireoidismo subclínico é diagnosticado quando se constata a presença de elevações do TSH, com níveis normais de T₄-livre. As mulheres são assintomáticas para a doença da tireoide.

► Complicações

O interesse pelo hipotireoidismo subclínico e desenvolvimento intelectual na criança foi reavivado depois de várias publicações recentes que apontaram para uma possível relação entre ambos. Haddow e colaboradores conduziram um estudo comparando mulheres grávidas com hipotireoidismo com controles grávidas com função normal da tireoide. Verificaram que as crianças nascidas de mulheres com hipotireoidismo tinham um escore de quatro pontos a menos em um teste de QI padrão, em comparação com controles ($P = 0,06$). Além disso, 15% dos casos tiveram um escore de QI de 85 ou menos em comparação com 5% dos controles ($P = 0,08$). Embora nenhum desses valores seja estatisticamente significativo, quando os resultados foram subanalisados para as

mulheres com hipotireoidismo não tratado, em oposição àquelas medicadas, constataram que os escores de QI foram sete pontos a menos nos casos do que nos controles ($P = 0,005$), e 19% tiveram QI inferior a 85 em comparação com 5% dos controles ($P = 0,007$), sugerindo que o maior efeito sobre o neurodesenvolvimento pediátrico ocorre nas mães com hipotireoidismo não tratado. Pop e colaboradores obtiveram resultados semelhantes quando estudaram o neurodesenvolvimento pediátrico com 10, 12 e 24 meses em crianças de mães com função anormal da tireoide com 12 semanas de gestação. Convém assinalar que nenhum desses estudos avaliou lactentes de mulheres com hipotireoidismo subclínico. Haddow examinou lactentes de mães com hipotireoidismo franco, enquanto Pop avaliou lactentes de mulheres com hipotireoxinemia, que se acredita que seja a deficiência mais clinicamente relevante.

A discrepância nos resultados desses dois estudos provocou posicionamentos conflitantes da American Association of Clinical Endocrinologists, da American Thyroid Association, do Endocrine Society e do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) quanto à vigilância do hipotireoidismo em mulheres grávidas. A prática obstétrica atual não envolve o rastreamento para doença da tireoide, a não ser que a paciente tenha fatores de risco, como diabetes pré-gestacional, ou se sintomas de hipotireoidismo. O posicionamento conjunto mais recente das três sociedades de endocrinologia mencionadas recomenda uma avaliação de rotina do TSH (com determinação da T₄-livre se os níveis de TSH estiverem anormais) tanto antes da concepção quanto imediatamente após o diagnóstico de gravidez. Todavia, o ACOG não sustenta a realização de provas de função da tireoide em mulheres grávidas assintomáticas. O ACOG adverte que os dados atuais são limitados, em virtude de sua natureza observacional. Até o momento, não foram conduzidos estudos clínicos que tratassem especificamente do hipotireoidismo subclínico isolado e dos desfechos do neurodesenvolvimento, tornando difícil qualquer recomendação acerca do manejo dessa disfunção tireoidiana leve. Além disso, a literatura clínica disponível não mostrou que a identificação e o tratamento de mulheres com hipotireoidismo subclínico possam impedir as supostas sequelas de neurodesenvolvimento. A rede National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units está atualmente conduzindo um estudo clínico para ajudar a responder a essas questões.

Algumas mulheres grávidas correm alto risco de hipotireoidismo e devem ser submetidas ao rastreamento, incluindo aquelas com tratamento anterior para hipertireoidismo, altas doses de irradiação do pescoço, tireoidite puerperal prévia, presença de bócio, história familiar de doença da tireoide, tratamento com amiodarona, suspeita de hipopituitarismo e diabetes melito tipo 1.

► Tratamento

O ACOG não recomenda, no momento atual, o rastreamento de rotina e o tratamento de hipotireoidismo subclínico.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;19:549–555. PMID: 10451459.

Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003;59:282–288. PMID: 12919150.

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Níveis séricos elevados de TSH e baixos níveis de T_3 e T_4 no recém-nascido.

► Patogênese

O hipotireoidismo congênito é detectado em um a 4.000 a 7.000 lactentes após diagnóstico em programas de rastreamento nacionais. O hipotireoidismo congênito é definido como a presença de hipotireoidismo no recém-nascido. Os casos de hipotireoidismo congênito são, em sua maioria, esporádicos, decorrentes de disgenesia da tireoide. Entretanto, cerca de 15% parecem ser hereditários, devido, principalmente, a um erro inato na síntese de hormônios tireoidianos. O tratamento precoce e agressivo é crítico para melhorar os desfechos neonatais.

O hipotireoidismo congênito transitório foi descrito em diversos contextos, incluindo deficiência de iodo e exposição intraútero a fármacos antitireoidianos.

► Achados clínicos

O diagnóstico de hipotireoidismo congênito é confirmado pela presença de baixos níveis séricos de T_4 e níveis séricos elevados de TSH no recém-nascido. A maioria dos neonatos é assintomática por ocasião do nascimento, principalmente porque uma certa quantidade de T_4 materno atravessa a placenta. Os sinais que podem surgir com o passar do tempo incluem letargia, movimentos lentos, choro rouco, alimentação precária e constipação intestinal.

► Complicações

O primeiro relato de uma possível correlação entre a doença da tireoide e o retardo mental na descendência foi feito em áreas com deficiência de iodo na Suíça, em 1915. Foi constatado que as mães de crianças com retardo mental tinham função anormal da tireoide. Subsequentemente, Choufoer e colaboradores descreveram o efeito dos níveis maternos de hormônios tireoidianos sobre o recém-nascido, em 1965. Descreveram os desfechos da gravidez relacionados com o bócio endêmico na Nova Guiné, onde ocorre deficiência de iodo. Encontraram manifestações neurológicas de cretinismo ou interrupção do desenvolvimento físico e retardo mental em crianças de mulheres que não apresentavam hipotireoidismo clínico, mas que tinham uma baixa concentração de hormônio tireoidiano. Nessa mesma década, Man e Jones avaliaram uma coorte de 1.349 crianças de mães com hipotiroxinemia; definida, naquela época, como a presença de baixos níveis séricos da fração extraível pelo butanol, com nível normal de globulina de ligação dos hormônios tireoidianos. Constataram uma associação entre os baixos níveis de BEI e os baixos escores de Bayley para desenvolvimento mental e motor. Essas escalas, Bayley Scales of Infant Development, foram planejadas para testar o desenvolvimento cognitivo, motor e comportamental de lactentes até 42 meses de idade. O teste tem alta validade e confiabilidade. Essas e outras observações relativas à doença tireoidiana materna levaram ao estudo duplo-cego decisivo conduzido por Pharoah e

colaboradores, em 1971. Deram às famílias injeções de 4 mL de óleo iodado ou de solução salina placebo na Nova Guiné e retornaram um ano mais tarde para iniciar uma avaliação periódica das crianças nascidas após o tratamento. Concluíram que a suplementação de iodo durante a gravidez evitou o desenvolvimento subsequente de cretinismo.

► Tratamento

O tratamento para o hipotireoidismo congênito consiste em suplementação oral de hormônio tireoidiano, habitualmente T_4 . Em geral, o tratamento é iniciado quando os testes de rastreamento para hipotireoidismo congênito são positivos, sem necessidade de aguardar os resultados de testes confirmatórios.

► Prognóstico

Com o diagnóstico precoce e instituição imediata do tratamento, os desfechos de longo prazo são excelentes, com crescimento e desenvolvimento normais.

Choufoer JC, Vanrhijn M, Querido A. Endemic goiter in western new guinea. II. Clinical picture, incidence and pathogenesis of endemic cretinism. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:385–402. PMID: 14264263.

Jones WS and Man EB. Thyroid function in human pregnancy. VI. Premature deliveries and reproductive failures of pregnant women with low serum butanol-extractable iodines. Maternal serum TBG and TBPA capacities. *Am J Obstet Gynecol* 1969;15:909–914. PMID: 4183109.

Pharoah PO, Buttfield IH, and Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971;1:308–310. PMID: 4100150.

TIREOIDITE PÓS-PARTO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A tireoidite pós-parto é diagnosticada quando os níveis séricos de TSH estão elevados ou deprimidos no decorrer do mesmo ano do parto.
- Esse fenômeno foi observado em 5 a 10% das mulheres no primeiro ano pós-parto.
- As mulheres com títulos elevados de autoanticorpos antitireoidianos são geralmente acometidas, e as mulheres com diabetes tipo 1 correm alto risco de desenvolver essa complicação.

► Achados clínicos

Os sintomas consistem em fadiga, palpitações, intolerância ao calor e nervosismo. Existem duas fases clínicas distintas. A primeira fase estende-se por 1 a 4 meses depois do parto e caracteriza-se por tireotoxicose induzida por destruição. Os achados laboratoriais durante essa fase demonstram uma elevação do nível de T_4 -livre e níveis suprimidos de TSH. O início é abrupto, e pode-se observar um bócio palpável. Cerca de dois terços dessas mulheres tornam-se eutireóidea. Entre quatro e oito meses, o outro terço desenvolve hipotireoidismo.

Tratamento

A reposição de T_4 mostra-se útil; entretanto, cerca de 30% das mulheres desenvolverão hipotireoidismo permanente. A evolução clínica pode variar, e algumas pacientes só apresentam a fase de hipertireoidismo, enquanto outras só passam pela fase de hipotireoidismo. O tratamento no período pós-parto imediato limita-se às pacientes sintomáticas (β -bloqueadores para a fase de hipertireoidismo e baixas doses de levotiroxina ou T_3 para a fase de hipotireoidismo, que é suficiente para aliviar os sintomas e possibilitar a recuperação da função da tireoide quando o fármaco for suspenso). Além disso, existe uma correlação positiva entre a depressão pós-parto e a tireoidite pós-parto, de modo que essas pacientes devem ser submetidas ao rastreamento apropriado.

NÓDULO SOLITÁRIO DA TIREOIDE DURANTE A GRAVIDEZ



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

► Nódulo da tireoide palpável ao exame físico

Achados clínicos

Os nódulos da tireoide são frequentemente detectados pela primeira vez durante a gravidez, quando muitas mulheres procuram um médico pela primeira vez. O risco de neoplasia maligna para um nódulo solitário varia entre 5 e 43%, dependendo de diversos fatores, incluindo radioterapia prévia, velocidade de crescimento e idade da paciente.

Tratamento

As mulheres com nódulo da tireoide diagnosticada durante a gravidez devem efetuar uma aspiração do nódulo com agulha fina. A cintilografia com radionuclídeos da tireoide está contraindicada durante a gravidez. As mulheres com nódulos benignos podem ser acompanhadas; na maioria dos casos, a cirurgia para essas mulheres é adiada até depois do parto. As mulheres com câncer de tireoide devem submeter-se à cirurgia. A intervenção cirúrgica durante a gravidez está associada a um maior risco se for realizada durante o primeiro e o terceiro trimestres (aborto, parto prematuro e morte fetal); foi relatado que a cirurgia durante o segundo trimestre apresenta uma menor taxa de complicações. Nunca se deve administrar iodo radioativo durante a gravidez. Não há evidências de que o câncer de tireoide ocorra com mais frequência durante a gravidez. Entretanto, devido à evolução indolente desses carcinomas, muitos médicos recomendam adiar a cirurgia até o período pós-parto.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 381, October 2007. Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:959–960. PMID: 17906045.
Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.
Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003;59:282–288. PMID: 12919150.

OUTROS DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS

HIPERTIREOIDISMO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

► Níveis séricos elevados de paratormônio (PTH) e de cálcio

Patogênese

O hipertireoidismo é uma doença de ocorrência frequente, mas que tem sido relatada raramente durante a gravidez. Desde 1931, foram descritos pouco mais de 120 casos, e a primeira cirurgia bem-sucedida foi realizada em 1947. A incidência de hipertireoidismo torna-se máxima entre a terceira e a quinta décadas de vida; entretanto, é raro durante a gravidez, com uma incidência de 0,8%. O nível de PTH permanece inalterado durante a primeira metade da gestação e, em seguida, aumenta gradualmente até o parto, coincidindo com a época de maior calcificação do esqueleto fetal. O PTH promove o transporte do cálcio (Ca) da mãe para o feto. O fator mais potente que afeta a secreção de PTH é o nível de Ca livre (correlação inversa); entretanto, a calcitonina, a vitamina D e o magnésio também desempenham um papel. A calcitonina é secretada pelas células C da tireoide; todavia, essas células originam-se, na verdade, da crista neural e migram para a glândula tireoide. A calcitonina é um hormônio que reduz os níveis de Ca e cuja secreção também é afetada principalmente pelos níveis de Ca livre; porém, neste caso, a correlação é direta. Sua ação é antagônica à do PTH, e ela desempenha um papel na homeostasia do Ca e na remodelagem óssea. A vitamina D aumenta a eficiência de absorção intestinal do Ca, desempenha um papel na manutenção dos níveis de Ca e de fósforo e também tem um papel na mineralização da matriz óssea. Para exercer sua ação, a vitamina D precisa ser transformada em metabólitos ativos [$1,25-(OH)_2D_3$] no rim, e o PTH é necessário para esse processo. O hipertireoidismo caracteriza-se por hipercalcemia, que resulta dos níveis elevados de PTH. As pacientes são, em sua maioria, assintomáticas, porém as que apresentam sintomas geralmente têm náusea, vômitos, cólica renal, fraqueza muscular, sintomas mentais e poliúria.

Não se sabe se o metabolismo do Ca durante a gravidez é influenciado por outros hormônios, como estrogênio, progesterona ou hCG. A placenta desempenha um importante papel no transporte de Ca contra um gradiente. O PTH facilita esse transporte, embora nem o PTH nem a calcitonina sejam capazes de atravessar a placenta. A concentração fetal de Ca (tanto total quanto livre) aumenta gradualmente de 5,5 para 11,0 mg/dL do segundo trimestre até o parto. No feto, os níveis de PTH estão suprimidos, porém são detectáveis, e os níveis encontrados no cordão umbilical são 25% mais baixos que os da mãe. O nível de calcitonina no sangue do cordão umbilical é maior do que na mãe, uma combinação que favorece o crescimento do esqueleto, que também provoca uma queda dos níveis de Ca no recém-nascido para valores normais. Tendo em vista esses achados, todas as alterações observadas durante a gravidez normal favorecem a mineralização do esqueleto do feto.

Durante a gravidez, a etiologia do hipertireoidismo consiste em adenoma em 89 a 90% dos casos, hiperplasia (de todas as glândulas) em 9% e carcinoma em 1 a 2%. Deve-se suspeitar deste último no hipertireoidismo grave, particularmente na presença de massa palpável no pescoço (são relatadas massas palpáveis no pescoço em menos de 5% dos adenomas das paratireoides). Raramente, ocorre em um padrão familiar, com ou sem outras anormalidades endócrinas (p. ex., adenomatose endócrina múltipla). Outras causas de hipercalcemia durante a gravidez são raras e incluem toxicidade da vitamina D, sarcoidose, várias neoplasias malignas, síndrome de leite-álcali, tireotoxicose, insuficiência suprarrenal e hipertireoidismo secundário em pacientes submetidas à hemodiálise crônica ou após transplante renal.

► Achados clínicos

A apresentação mais comum do hipertireoidismo consiste em elevação assintomática dos níveis séricos de Ca. Se a paciente for sintomática, essa apresentação está habitualmente relacionada à hipercalcemia, que pode se manifestar na forma de transtornos neuropsiquiátricos, como depressão e ansiedade, constipação intestinal, náusea, cálculos renais e/ou poliúria. Os níveis séricos de PTH intacto estão elevados na maioria dos pacientes com hipertireoidismo. O diagnóstico de hipertireoidismo pode ser confirmado pela elevação dos níveis de excreção urinária de Ca.

► Diagnóstico diferencial

Como o hipertireoidismo pode ser primário (devido a níveis elevados de PTH) ou secundário (geralmente de câncer secretor de PTH), o diagnóstico diferencial deve incluir uma pesquisa minuciosa de neoplasias malignas.

► Complicações

As complicações relatadas incluem uma taxa de mortalidade fetal de 27,5% e tetania neonatal em 19% dos casos. Com frequência, a hipocalcemia neonatal constitui o indício inicial para a presença de hipertireoidismo materno. A condição ocorre em função dos níveis maternos elevados de Ca, que inibem a atividade ou o desenvolvimento correto das glândulas paratireoides do lactente. Desenvolve-se entre dois e 14 dias após o parto, dependendo da gravidade da hipercalcemia materna, e regride habitualmente com tratamento apropriado. Foram relatados um caso de hipocalcemia que persistiu por três meses e outro caso de hipocalcemia que se tornou permanente.

As complicações na mãe incluem nefrolitíase em 36% dos casos, doença óssea em 19%, pancreatite em 13%, infecções do trato urinário e pielonefrite em 13%, hipertensão em 10% (100% de todos os casos de carcinoma até hoje relatados) e crise hipercalcêmica em 8%. Ocorreram mortes maternas entre as que tiveram complicações de pancreatite ou crise hipercalcêmica. As mulheres que desenvolveram crise hipercalcêmica tiveram uma taxa de mortalidade de 30% e perdas fetais de 40%. Ocorre pancreatite em apenas 1,5% das pacientes não grávidas com hipertireoidismo e em menos de 1% das gestações normais. As mulheres grávidas com hipertireoidismo são, em sua maioria (76%), sintomáticas, enquanto 50 a 80% das pacientes não grávidas com hipertireoidismo são assintomáticas por ocasião do diagnóstico.

► Tratamento

O tratamento dessas mulheres consiste em diurese com solução salina normal para aumentar o débito urinário. Pode-se administrar furosemida para bloquear a reabsorção tubular de Ca. É necessário efetuar uma reposição de potássio e magnésio. Além disso, pode-se administrar mitramicina para inibir a reabsorção óssea, enquanto se pode administrar calcitonina para diminuir a liberação óssea de Ca, bem como fósforo oral, para reduzir os níveis de Ca. Todavia, a cirurgia constitui o tratamento de escolha para o hipertireoidismo confirmado. Durante a gravidez, o momento ideal para a intervenção cirúrgica é no segundo trimestre, quando os riscos de complicações (abortamento ou trabalho de parto prematuro) estão reduzidos. Um cirurgião experiente para a realização de exploração cervical será capaz de efetuar uma intervenção apropriada em caso de hiperplasia das paratireoides (remoção de todas as glândulas com transplante de tecido paratireoidiano); a experiência ajuda a reduzir as complicações. No pós-operatório, pode ocorrer hipocalcemia em pacientes com osteíte fibrosa significativa ou se ocorrer lesão das glândulas paratireoides normais durante a cirurgia. Quando a intervenção cirúrgica não é possível, a manutenção de uma hidratação adequada e a administração de fosfatos orais podem constituir medidas temporárias até que a cirurgia possa ser realizada com segurança. É de suma importância evitar crises hipercalcêmicas; caso ocorram, recomenda-se o tratamento agressivo.

► Prognóstico

Devido ao desvio de Ca para o feto, a gravidez pode melhorar o hipertireoidismo. O tratamento cirúrgico proporciona o melhor prognóstico, porém o tratamento clínico representa uma boa medida contemporizadora.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.

Potts JT. Disease of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2205.

HIPOPARATIREOIDISMO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Baixos níveis de PTH, hipocalcemia e hiperfosfatemia no contexto de uma função renal normal
- Sinais clínicos: pele seca e escamosa; unhas quebradiças; pelos grosseiros; e sinais de Chvostek (presente em 10% dos indivíduos normais) e de Trousseau positivos

► Patogênese

A causa mais comum de hipoparatireoidismo consiste na remoção ou lesão cirúrgica das glândulas paratireoides ou de seu suprimento vascular durante a cirurgia da tireoide. O

hipoparatiroidismo idiopático é relativamente raro e raramente observado durante a gravidez. Pode ser isolado ou pode ocorrer em associação à agenesia do timo ou como parte de um distúrbio familiar, que consiste em deficiência das funções da tireoide, suprarrenal e ovariana; anemia perniciosa; e candidíase mucocutânea. O pseudo-hipoparatiroidismo (resposta deficiente do órgão-alvo ao PTH nos ossos e nos rins) é um distúrbio hereditário raro encontrado com pouca frequência durante a gravidez. A gravidade dos sintomas depende do grau de hipocalcemia e inclui desde movimentos desajeitados (dedos das mãos), alterações mentais (principalmente depressão), rigidez muscular, parkinsonismo e parestesias acrais e periorais até estridor laríngeo, tetania e convulsões.

► Achados clínicos

Os sinais clínicos consistem em pele seca e escamosa; unhas quebradiças, pelos grosseiros e sinais de Chvostek (presente em 10% dos indivíduos normais) e de Trousseau positivos. Podem-se observar calcificações ectópicas dos tecidos moles e prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Existe maior probabilidade de pseudo-hipoparatiroidismo se a paciente apresentar defeitos ósseos ou de desenvolvimento incomuns e se outros membros da família estiverem acometidos. O diagnóstico é habitualmente evidente com base na história e confirmado por níveis “normais” ou baixos de PTH na presença de hipocalcemia, hiperfosfatemia e função renal normal.

► Complicações

Após o parto, as mulheres com hipoparatiroidismo podem desenvolver hipercalcemia com a mesma dose de Ca e de vitamina D que era efetiva durante a gravidez. A hipersensibilidade à vitamina D em mulheres durante a lactação pode resultar do efeito da prolactina sobre a atividade da 1α -hidroxilase da vitamina D. Os níveis séricos de Ca devem ser rigorosamente monitorados, devendo-se ajustar as doses, quando necessário. A vitamina D passa para o leite materno, mesmo quando a mãe toma pequenas doses, de modo que muitos médicos não recomendam que essas mulheres amamentem.

► Tratamento

Em geral, recomenda-se a administração de 1 a 4 g/dia de Ca elementar e 50.000 a 100.000 U/dia de vitamina D. O análogo sintético da vitamina D, $1\alpha,25$ -(OH) $_2$ D $_3$, em doses de 0,25 a 2 µg/dia, é considerado mais seguro por alguns autores.

► Prognóstico

Antes da disponibilidade de tratamento específico, as taxas de morbidade e mortalidade maternas eram elevadas, e, com frequência, recomendava-se o término da gravidez. Na atualidade, o prognóstico é muito mais satisfatório, contanto que a mãe seja mantida normocalcêmica.

DISTÚRBIOS DAS SUPRARRENAIS

A gravidez raramente está associada a doenças das glândulas suprarrenais, particularmente aquelas com secreção excessiva de cortisol, devido à alta prevalência de infertilidade nessas mulheres.

SÍNDROME DE CUSHING



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Sinais de excesso de glicocorticoides, incluindo estrias, obesidade, hipertensão e intolerância à glicose
- Níveis séricos e urinários elevados de cortisol

► Patogênese

A síndrome de Cushing é um diagnóstico incomum estabelecido durante a gravidez, visto que até 75 a 80% das mulheres com excesso de cortisol apresentam irregularidades menstruais e infertilidade. O excesso de cortisol, seja ele endógeno ou exógeno, suprime a secreção de gonadotrofinas. Em geral, a síndrome de Cushing é devida a um tumor hipofisário produtor de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) (doença de Cushing), à secreção ectópica de ACTH por tumor não hipofisário ou à secreção de cortisol por adenoma ou carcinoma da suprarrenal, embora sua causa mais comum seja o tratamento com corticosteroides exógenos. A doença de Cushing, isto é, a hiperplasia suprarrenal bilateral, é precipitada por adenomas hipofisários produtores de corticotrofina, dos quais a maioria consiste em microadenomas. Cerca de 25% dos casos de síndrome de Cushing são independentes de corticotrofina e causados por um adenoma suprarrenal.

► Achados clínicos

O diagnóstico clínico é difícil, visto que as alterações ocorrem de modo insidioso. Durante a gravidez, o diagnóstico é ainda mais difícil, já que o ganho ponderal, o aparecimento de estrias cutâneas e a fadiga são comuns durante a gestação normal; todavia, todos os outros sinais e sintomas são iguais àqueles observados sem gravidez e consistem em hipertensão, hirsutismo e intolerância à glicose, entre muitos outros. O diagnóstico laboratorial também é mais difícil durante a gravidez. A excreção urinária de cortisol livre pode sobrepor-se àquela observada em alguns casos da síndrome de Cushing, e a supressão com corticosteroides exógenos pode ser incompleta. No entanto, as variações diurnas tanto do ACTH quanto do cortisol são preservadas; por conseguinte, a determinação dos níveis de cortisol pela manhã e à noite continua sendo muito útil. Assim, o diagnóstico pode ser confirmado pela perda de variação diurna; níveis urinários elevados de cortisol livre, particularmente quando superior a 250 mg por 24 horas; e ausência de supressão do cortisol em resposta à dexametasona. As determinações do ACTH também podem ser úteis (“normais” ou elevadas na doença de Cushing e suprimidas nos tumores suprarrenais). A ressonância magnética nuclear (RMN) pode confirmar a presença de tumor hipofisário ou suprarrenal. Foram relatados alguns casos de síndrome de Cushing “induzida pela gravidez” com resolução espontânea depois do parto, e esses casos foram atribuídos a um fator placentário de liberação da corticotrofina. Entretanto, um acompanhamento de longo prazo revelou outras causas da síndrome de Cushing na maioria das mulheres.

► Complicações

A complicação mais comum (64%) é o trabalho de parto prematuro, que resulta em uma considerável taxa de morbidade e mortalidade fetais. Ocorre restrição do crescimento intrauterino em 26 a 37%, e perdas fetais (abortos espontâneos e natimortos) em 16% dos casos. Dispõe-se de poucas informações acerca da qualidade de vida de longo prazo dessas crianças que nasceram prematuras mas que estão vivas. A hipertensão e o diabetes melito complicam 70 e 32% dessas gestações, respectivamente, e influenciam de modo desfavorável seu desfecho se não forem tratados. Ocorreram mortes maternas em 5% dos casos.

► Tratamento

Tendo em vista o mau desfecho, recomenda-se tentar alguma forma de tratamento. Quando se detecta a presença de tumor hipofisário ou suprarrenal, pode-se efetuar uma cirurgia no segundo trimestre. Existem poucos casos documentados desses procedimentos realizados durante a gravidez. O tratamento clínico é limitado, e os efeitos colaterais potenciais dos medicamentos não são bem conhecidos. A metirapona, a cipro-heptadina, a aminoglutetimida e o cetoconazol (teratogênico em animais) têm sido usados em algumas pacientes. Todos os esforços devem ser aplicados para controlar a hipertensão e a hiperglicemia que são observadas tão frequentemente na presença de excesso de cortisol. Recomenda-se o parto prematuro no terceiro trimestre tão logo o feto esteja maduro, adiando o tratamento definitivo da mãe para depois do parto.

INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL (DOENÇA DE ADDISON)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Os sintomas consistem em fraqueza, fadiga, náusea, vômitos e perda de peso
- Baixos níveis séricos de cortisol

► Patogênese

A insuficiência adrenocortical primária (doença de Addison) frequentemente resulta da destruição autoimune das glândulas suprarrenais (na era pré-antibiótica, a tuberculose era a causa mais comum). Mais de 90% da glândula deve estar destruída para o aparecimento dos sintomas. Em certas ocasiões, a insuficiência adrenocortical primária está associada a outros distúrbios endócrinos autoimunes (deficiência autoimune poliendócrina), como diabetes melito, doença de Graves ou tireoidite de Hashimoto. A insuficiência suprarrenal secundária resulta da redução ou ausência de secreção de ACTH em consequência de vários distúrbios hipofisários ou de inibição pelo uso crônico de esteroides exógenos. As causas de insuficiência adeno-hipófise parcial ou completa em mulheres de idade reprodutiva incluem tumores, cirurgia ou irradiação da hipófise e infarto pós-parto (síndrome de Sheehan). As

causas menos comuns consistem em hemorragia hipófise aguda, infiltração por doenças granulomatosas, talassemia, necrose em consequência de aumento da pressão intracraniana e hipofisite linfocítica. Foram relatados alguns casos de necrose hipófise em gestantes com diabetes melito tipo 1.

► Achados clínicos

Os sintomas consistem em fraqueza, fadiga, náusea, vômitos e perda de peso. Os exames laboratoriais revelam baixos níveis de cortisol.

► Tratamento

Desde o advento do tratamento com esteroides, as gestações têm sido, em sua maioria, bem-sucedidas. Até mesmo mulheres com insuficiência adeno-hipófise podem conceber, devido aos avanços no tratamento da infertilidade; com uma reposição hormonal apropriada, a gestação dessas mulheres pode chegar a termo. Os lactentes de mães com insuficiência suprarrenal adequadamente tratada parecem ser normais. A dose diária de reposição de esteroides é de 20 a 25 mg/m² por via oral (i.e., 30 a 37,5 mg/dia de hidrocortisona ou esteroide equivalente). Dois terços da dose diária (20 a 25 mg) são administrados pela manhã, e um terço (10 a 12,5 mg), no final da tarde. Em geral, não há necessidade de modificar a dose diária durante a gestação. Entretanto, é necessária uma compensação para períodos de estresse, bem como durante o trabalho de parto e o parto (até 300 mg de hidrocortisona ou de esteroide equivalente, administrados por via intravenosa em doses fracionadas no primeiro dia, com redução gradual para a dose de manutenção no decorrer dos próximos dias). Na insuficiência suprarrenal secundária, não há necessidade de reposição mineralocorticoide, porém as mulheres com doença suprarrenal primária também devem receber fludrocortisona, em uma dose de 0,05 a 0,1 mg/dia por via oral.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Trata-se da causa mais comum de deficiência de 21-hidroxilase.
- São observados níveis séricos elevados de 17-hidroxiprogesterona.
- Os sinais clínicos consistem em virilização, hirsutismo e irregularidades menstruais. Os recém-nascidos acometidos de hiperplasia suprarrenal congênita podem apresentar genitália ambígua.

► Patogênese

A hiperplasia suprarrenal congênita pode ser causada por vários defeitos genéticos diferentes das enzimas envolvidas na síntese do cortisol. Essas deficiências enzimáticas são herdadas como traço autossômico recessivo (25% de probabilidade de herdar e 50% de

ser um portador). Entre as várias deficiências enzimáticas hereditárias da síntese de cortisol que podem causar hiperplasia suprarrenal congênita, a deficiência de 21-hidroxilase é responsável por 90 a 95% dos casos. Com efeito, a deficiência de 21-hidroxilase constitui um dos distúrbios genéticos hereditários mais comuns.

► Achados clínicos

A hiperplasia suprarrenal congênita é um diagnóstico estabelecido na lactância por rastreamento neonatal. Os sinais físicos consistem em virilização e genitália ambígua. Os indivíduos acometidos podem apresentar perda de sal. Posteriormente, durante a vida, as mulheres apresentam acne, idade óssea acelerada, hirsutismo e irregularidade menstrual. O diagnóstico de deficiência clássica de 21-hidroxilase é estabelecido com base nos níveis séricos elevados de 17-hidroxiprogesterona. As pacientes com deficiência não clássica de 21-hidroxilase podem exibir apenas elevações discretas dos níveis de 17-hidroxiprogesterona; todavia, terão níveis muito altos após o teste de estimulação com ACTH.

Se ambos os pais forem portadores de um gene associado à hiperplasia suprarrenal congênita de herança autossômica recessiva, dispõe-se de um diagnóstico pré-natal por meio de amostra das vilosidades coriônicas ou amniocentese para determinar se o feto está acometido.

► Complicações

As complicações variam, dependendo de a mãe ou o feto (ou ambos) terem um diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congênita. Quando o feto é afetado, os baixos níveis de cortisol estimulam a secreção excessiva de ACTH que, por sua vez, provoca aumento das glândulas suprarrenais ou hiperplasia. A secreção excessiva de androgênios leva à masculinização da genitália externa (ambiguidade sexual congênita), enquanto os baixos níveis de cortisol resultam em insuficiência suprarrenal. Se não forem tratados, esses distúrbios podem ser potencialmente fatais.

Em muitos casos, o diagnóstico é estabelecido e o tratamento instituído após o nascimento, quando o lactente adoece. Entretanto, hoje, o diagnóstico pré-natal (amostra de vilosidades coriônicas e teste do DNA) é comum quando ambos os pais são reconhecidamente portadores de uma mutação associada à hiperplasia suprarrenal congênita.

► Tratamento

Se for constatado que o feto tem deficiência de 21-hidroxilase, e ele for do sexo feminino, o tratamento da mãe com dexametasona pode impedir o desenvolvimento de hiperplasia suprarrenal e virilização da genitália externa. O sexo do feto pode ser determinado por amostra de vilosidades coriônicas, de modo que o tratamento precoce possa ser instituído. Os lactentes do sexo feminino nascidos com virilização da genitália externa precisarão de reconstrução cirúrgica para possibilitar a relação sexual vaginal.

Nas mulheres acometidas, quanto mais cedo for iniciado o tratamento, maior a probabilidade de que terão ovulação e de que serão férteis. Durante a gestação, a terapia com glicocorticoides deve ser mantida e ajustada para evitar níveis excessivos de androgênios. Nos demais aspectos, o tratamento com esteroides

é igual àquele descrito para a insuficiência suprarrenal. O aconselhamento genético é imperativo para essas mulheres antes que considerem a possibilidade de engravidar, tendo em vista o alto risco de transmissão e a gravidade da doença.

Quando a mãe sabe que tem hiperplasia suprarrenal congênita, o esquema de glicocorticoides provavelmente necessitará de um aumento da dose durante a gestação, a fim de manter os níveis dentro da faixa normal para a gravidez. Além disso, sugere-se o uso de um glicocorticoide que seja metabolizado pela placenta, como a hidrocortisona, para minimizar a exposição excessiva do feto aos glicocorticoides.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.

FEOCROMOCITOMA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Hipertensão com cefaleia e diaforese
- Níveis elevados de catecolaminas e metanefrinas na urina de 24 horas

► Patogênese

Os feocromocitomas são raros na população geral; entretanto, constituem uma causa de hipertensão potencial fatal durante a gestação. Trata-se de tumores secretores de catecolaminas da medula suprarrenal. Todavia, tendo em vista a gravidade das complicações (taxa de mortalidade materna de 48% e taxa de mortalidade fetal de 55%) quando não tratados, a possibilidade de sua existência sempre deve ser considerada no diagnóstico diferencial.

► Achados clínicos

Os sintomas assemelham-se àqueles observados na ausência de gravidez e são causados pelo excesso de catecolaminas. Consistem em hipertensão duradoura ou lábil, cefaleias, palpitações, diaforese e ansiedade. A ocorrência de visão embaçada e convulsões é relatada mais comumente durante a gravidez. O diagnóstico é confirmado por níveis elevados de catecolaminas livres e seus metabólitos, a metanefrina e o ácido vanilmandélico, em uma coleta de urina de 24 horas. Níveis urinários de metanefrina acima de 1,2 mg/dia são considerados altamente sugestivos de feocromocitoma. Um nível plasmático de catecolaminas totais acima de 2.000 pg/mL em uma amostra coletada após a paciente ter permanecido em decúbito dorsal por mais de 30 minutos também é altamente sugestivo. Para a localização do tumor, a RM constitui o exame de escolha durante a gestação. Os feocromocitomas são, em sua maioria, benignos e estão localizados nas glândulas suprarrenais; todavia, cerca de 10% têm outra localização, e sua detecção é difícil. Aproximadamente 12% são malignos. Em algumas pacientes, o feocromocitoma pode constituir parte de um distúrbio familiar e tem maior tendência a ser bilateral.

► Diagnóstico diferencial

A diferenciação da pré-eclâmpsia pode ser difícil na presença de proteinúria.

► Complicações

As complicações consistem em aborto espontâneo, restrição do crescimento intrauterino, descolamento prematuro da placenta e morte fetal e materna.

► Tratamento

Alguns dos casos relatados foram diagnosticados durante a gravidez. Entretanto, se o diagnóstico for estabelecido, recomenda-se a remoção cirúrgica durante o segundo trimestre. Procura-se inicialmente controlar a pressão arterial com bloqueio adrenérgico adequado (habitualmente com fenoxibenzamina), seguido de bloqueio β -adrenérgico, se necessário, até que a cirurgia possa ser realizada no segundo trimestre ou, depois de 26 a 28 semanas, quando o feto estiver maduro. A fenoxibenzamina é considerada segura; entretanto, ela atravessa a placenta e tem o potencial de causar depressão e hipotensão transitória no recém-nascido. A dose deve ser iniciada com 10 mg duas vezes ao dia e aumentada em 10 a 20 mg ao dia até obter o controle da hipertensão. Não se recomenda o parto vaginal, devido à precipitação de uma crise hipertensiva por pressão mecânica do tumor em consequência de mudanças na postura, contrações e movimentos fetais.

Ahn JT, Hibbard JU, Chapa JB. Atypical presentation of pheochromocytoma as part of multiple endocrine neoplasia IIa in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1202–1205. PMID: 14607057.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.

DISTÚRBIOS DA HIPÓFISE

PROLACTINOMAS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Concentração sérica elevada de prolactina
- RMN de crânio confirmando a presença de microadenoma (menor que 10 mm) ou macroadenoma (10 mm ou mais)

► Patogênese

Os prolactinomas constituem os tumores hipofisários mais comuns encontrados durante a gravidez, particularmente desde a disponibilidade de tratamentos efetivos para restaurar a fertilidade. Em geral, originam-se de adenomas de lactótrofos, devido à expansão monoclonal de uma única célula que sofreu mutação. Na maioria dos casos, os prolactinomas são esporádicos, porém também foram descritos como característica clínica da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1).

► Achados clínicos

Os sintomas mais comuns consistem em amenorreia, galactorreia e hiperprolactinemia. A bromocriptina tem sido usada com sucesso para impedir a amenorreia, de modo que muitas mulheres tiveram gestações bem-sucedidas. Em geral, o diagnóstico é estabelecido quando o nível de prolactina está alto o suficiente para causar galactorreia, oligomenorreia ou amenorreia. O diagnóstico é confirmado por RMN. Os tumores são classificados em microadenomas (menor que 10 mm) ou macroadenomas (10 mm ou mais). O risco de crescimento durante a gestação é baixo (1 a 2%) para os microadenomas, em contraste com o risco de crescimento de 15 a 25% para os macroadenomas não tratados. Os macroadenomas previamente tratados (bromocriptina, cabergolina e/ou cirurgia) têm menor risco (4%) de crescimento durante a gravidez.

► Diagnóstico diferencial

Existem outros tumores que podem surgir na região parasselar. Esses incluem tumores de células germinativas, linfoma e sarcomas.

► Complicações

As complicações do crescimento descontrolado do tumor consistem em distúrbios visuais, cefaleia e diabetes insípido. O crescimento acentuado do tumor pode levar à cegueira.

► Tratamento

Se o tumor aumentar de tamanho, inicia-se o tratamento clínico (com bromocriptina ou cabergolina), e efetuam-se exames dos campos visuais diariamente. Se não for obtida uma resposta rápida, deve-se acrescentar um esteroide em altas doses. Se mesmo assim não houver nenhuma resposta, deve-se considerar seriamente a cirurgia. Foram documentados alguns relatos de cirurgia durante a gravidez, porém o tratamento clínico continuado até depois do parto geralmente tem sido seguro e efetivo. Não se recomendam exames dos campos visuais seriados ou RMN para os microadenomas, a não ser que apareçam sintomas. Se ocorrer cefaleia intensa, recomenda-se a realização de uma RMN, mesmo se não forem detectados quaisquer defeitos dos campos visuais. A RMN sempre deve ser efetuada quando são detectados defeitos dos campos visuais. Os distúrbios dos campos visuais são mais comuns com os macroadenomas. Na presença de macroprolactinomas, exames dos campos visuais e RMN são recomendados mensalmente se houver suspeita de crescimento do tumor. Além das cefaleias e das alterações visuais, observa-se raramente a ocorrência de infarto hipofisário e diabetes insípido. As complicações do crescimento do tumor têm mais tendência a aparecer durante o primeiro trimestre.

► Prognóstico

O trabalho de parto e o parto geralmente não são complicados, porém recomenda-se a redução da duração do segundo estágio em mulheres que apresentam crescimento do tumor durante a gravidez, em um esforço de impedir a ocorrência de elevação da pressão intracraniana durante a força do período expulsivo. A maioria das mulheres com prolactinomas pode amamentar. Em geral, recomenda-se a RM aproximadamente 3 a 4 meses após o parto para reavaliar o tamanho do tumor. Essas mulheres têm uma boa evolução durante a gravidez.

ACROMEGALIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Concentrações elevadas de hormônio do crescimento
- Incapacidade do teste de tolerância à glicose oral de suprimir o hormônio do crescimento

Achados clínicos

O diagnóstico clínico raramente é estabelecido no início da doença, visto que alterações no tamanho de calçados ou luvas e o engrossamento dos traços faciais desenvolvem-se lentamente. Na gravidez normal, as concentrações hipófises de hormônio do crescimento diminuem à medida que são secretados epítipos placentários. A determinação dos níveis de hormônio do crescimento durante a gravidez exige ensaios especiais capazes de diferenciar o hormônio do crescimento de origem hipófise ou placentária. O diagnóstico é confirmado quando um teste de tolerância à glicose oral é incapaz de suprimir o hormônio do crescimento hipofisário.

Complicações

As pacientes com acromegalia não tratadas podem desenvolver hipertensão, diabetes, perda visual, miocardiopatia e artrite.

Tratamento

Em geral, o tratamento clínico é interrompido quando a gravidez é diagnosticada. A octreotida tem sido usada com sucesso. Entretanto, relatou-se a administração de bromocriptina durante toda a gestação, sem qualquer efeito adverso para a mãe ou para o feto. Os dados disponíveis sobre a octreotida são limitados, de modo que, até que sua segurança seja determinada, ela deve ser interrompida quando a gravidez for diagnosticada. A cirurgia eletiva durante a gravidez é mais segura no segundo trimestre. A cirurgia de emergência é reservada para mulheres com aumento do tumor associado à gravidez e à perda visual.

Prognóstico

O diagnóstico e o tratamento precoces da acromegalia podem levar a um prognóstico satisfatório.

SÍNDROME DE SHEEHAN



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- O pan-hipopituitarismo é definido como uma redução dos níveis de TSH, prolactina, hormônio foliculoestimulante, hormônio luteinizante e estradiol.

Patogênese

H.L. Sheehan descreveu a síndrome que leva seu nome como uma insuficiência hipófise parcial ou completa em decorrência da necrose pós-parto da adeno-hipófise em mulheres com grave perda sanguínea e hipotensão durante o parto. Entretanto, até 10% dos casos não têm nenhuma história de sangramento ou hipotensão. As manifestações clínicas dependem da extensão da destruição da hipófise e das deficiências hormonais. Com uma destruição de 90% ou mais da glândula, predominam os sintomas de insuficiência suprarrenal aguda (ver Insuficiência Suprarrenal). As mulheres podem apresentar hipotensão persistente, taquicardia, hipoglicemia e incapacidade de amamentar. Se o distúrbio não for tratado imediatamente, podem ocorrer complicações graves e até mesmo a morte. Na maioria dos casos, o quadro totalmente desenvolvido pode levar mais tempo ou até meses para se manifestar. A manifestação mais comum dessa síndrome é observada em mulheres que tiveram parto recente e que sofreram hemorragia pós-parto. Isso promove a ocorrência de infarto da hipófise, em virtude do baixo fluxo sanguíneo nessa região.

Achados clínicos

Podem ocorrer incapacidade de amamentar, involução das mamas e, se a síndrome não for tratada, atrofia das mamas. As queixas comuns consistem em fadiga, perda de peso e hipotensão postural. A hiponatremia e a anemia (habitualmente normocítica e normocrômica) constituem anormalidades laboratoriais frequentes. As deficiências hormonais apontam para uma causa secundária, com baixos níveis de T_4 , TSH, estrogênio, gonadotrofinas, cortisol e ACTH. Podem ser necessários testes hormonais provocativos para confirmar o diagnóstico. Uma vez estabelecido o diagnóstico de deficiência hormonal secundária, a RM da hipófise e do hipotálamo é necessária para excluir um tumor ou outra patologia.

Diagnóstico diferencial

Outros problemas que podem se manifestar como hipopituitarismo incluem hipofisite linfocítica envolvendo infiltração linfocítica da hipófise; hemocromatose, em que ocorre depósito de ferro na hipófise; e causas exógenas, como irradiação ou cirurgia dessa área.

Complicações

Quando não tratada, a síndrome de Sheehan pode causar hipotensão persistente, taquicardia, incapacidade de amamentar e hipoglicemia.

Tratamento

É preciso efetuar uma reposição de todos os hormônios deficientes. Entretanto, sabe-se que algumas mulheres com pan-hipopituitarismo bem definido podem recuperar a função do TSH e até mesmo das gonadotrofinas após reposição de cortisol exclusivamente. O mecanismo não é conhecido, porém acredita-se que o cortisol exerça um efeito permissivo sobre as outras funções hipotalâmicas e hipófises. Foram relatados casos raros de recuperação espontânea.

► Prognóstico

O desfecho da gravidez em mulheres com síndrome de Sheehan não está associado a nenhum aumento nas taxas de morbidade ou mortalidade perinatais quando as mães são tratadas de forma adequada. As mulheres com amenorreia e anovulação persistentes necessitam de tratamento para fertilidade para possibilitar uma gravidez futura.

DIABETES INSÍPIDO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Poliúria
- Níveis séricos elevados de sódio
- Teste de privação de água (para excluir a polidipsia primária)

► Patogênese

O diabetes insípido (DI) é causado por uma deficiência de hormônio antidiurético (ADH), denominada DI central, ou por uma resistência do túbulo renal à ação do ADH, denominada DI nefrogênico. Foi observada uma forma transitória de DI durante a gravidez com frequência crescente, e sua ocorrência tem sido atribuída à produção placentária excessiva de vasopressinase, talvez a uma diminuição da depuração hepática e, como a maioria das pacientes descritas apresentava anormalidade da função hepática, a pré-eclâmpsia, esteatose hepática ou hepatite. É possível que alguns desses casos representem um DI preexistente leve desmascarado pela gravidez. A regressão ocorre habitualmente várias semanas depois do parto, porém pode ocorrer recidiva em gestações subsequentes, razão pela qual se recomenda o acompanhamento da paciente.

A incidência durante a gravidez foi relatada em um em 50.000 a 80.000 partos. Cerca de 60% das mulheres com DI previamente diagnosticado sofrem agravamento, 20% melhoram e 20% não apresentam nenhuma alteração durante a gravidez. O agravamento é atribuído à produção placentária excessiva de vasopressinase. Algumas mulheres com DI que também desenvolvem insuficiência placentária apresentam uma melhora do DI, que é atribuída a uma redução da produção de vasopressinase pela placenta afetada.

Diversas lesões podem causar DI, como cirurgia, radioterapia, traumatismo, tumores, granulomas e infecções da hipófise. Entretanto, nenhuma etiologia é encontrada em até 50% das pacientes, e esses casos são designados como "idiopáticos".

► Achados clínicos

Os sintomas clínicos consistem em poliúria de 4 a 15 L/dia e sede intensa, particularmente de líquidos gelados. A presença de uma concentração plasmática normal alta de sódio sugere DI em pacientes com poliúria. O diagnóstico de DI é confirmado

pelo teste de privação de água padrão. O teste de restrição de água tem por objetivo elevar a osmolalidade do plasma e avaliar a resposta fisiológica normal à restrição hídrica. Entretanto, esse teste pode ser perigoso durante a gravidez, visto que pode ocorrer uma perda de 3 a 5% do peso corporal durante o mesmo. Esse grau de desidratação, que é necessário para produzir uma estimulação suficiente da secreção de ADH, pode resultar em insuficiência uteroplacentária e sofrimento fetal. Mesmo antes que ocorra sofrimento fetal, o teste pode precipitar contrações uterinas e até mesmo trabalho de parto, exigindo sua interrupção antes que possa ser corretamente interpretado. As contrações uterinas respondem rapidamente à administração intravenosa de líquidos. Se for tomada a decisão de efetuar um teste de privação de água, recomenda-se a monitoração contínua do feto.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui polidipsia psicogênica primária ou diurese osmótica.

► Complicações

As principais complicações associadas ao DI consistem em desequilíbrio eletrolítico e em desidratação.

► Tratamento

O tratamento de escolha consiste em desmopressina (DDAVP) intranasal. A desmopressina também pode ser administrada por via subcutânea, quando não se pode utilizar a via intranasal. A dose habitual é de 10 a 25 µg, uma ou duas vezes ao dia (ou 2 a 4 µg por via subcutânea). A dose é ajustada de acordo com o aporte de líquido, o débito urinário, a osmolalidade e os eletrólitos do plasma. Um aumento na taxa de depuração metabólica estimulado pela vasopressina pode exigir doses mais altas do fármaco. É necessário efetuar um acompanhamento rigoroso para impedir a desidratação ou, no outro extremo, a intoxicação hídrica. Muitos relatos indicam que a DDAVP é segura durante a gravidez e no pós-parto, mesmo durante a amamentação. A secreção de ocitocina parece ser normal, e não foi relatada nenhuma dificuldade no trabalho de parto. Tampouco foi relatada qualquer dificuldade com a lactação, mesmo em mulheres com DI central.

► Prognóstico

O DI tratado tem um bom prognóstico, e não se acredita que possa causar complicações de longo prazo ou modificar a expectativa de vida.

Molitch MD. Pituitary, thyroid, adrenal, and parathyroid disorders. In Barron WM, Lindheimer MD (eds): *Medical Disorders during Pregnancy*. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby; 2000:101.

Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-2041. PMID: 14627789

Vaphiades MS, Simmons D, Archer RL, et al. Sheehan syndrome: a splinter of the mind. *Surv Ophthalmol* 2003;48:230-233. PMID: 12686307.

Distúrbios do sistema nervoso e distúrbios autoimunes durante a gravidez

Laura Kalayjian, MD
T. Murphy Goodwin, MD
Richard H. Lee, MD

33

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO

DISTÚRBIOS VASCULARES CEREBRAIS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Cefaleias, distúrbios visuais, síncope e hemiparesia estão entre os achados iniciais mais comuns.
- ▶ A tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem ser usadas durante a gravidez para melhorar a definição do comprometimento vascular cerebral. A arteriografia é considerada o exame definitivo se for considerada uma intervenção cirúrgica, visto que ela pode localizar com mais precisão a área acometida.

▶ Patogênese

As causas de doença vascular cerebral consistem em insuficiência (*arteriosclerose, embolia cerebral, vasospasmo devido à doença hipertensiva*) e distúrbios associados a sangramento no córtex cerebral (*malformação arteriovenosa, ruptura de aneurisma*). O cérebro sofre infarto devido à falta de fluxo sanguíneo, ou a hemorragia intracraniana resultando em lesão expansiva. A gravidade desses distúrbios pode ser influenciada pela pressão arterial, pela saturação de oxigênio (anemia ou policitemia), por hipoglicemia e pela adequação da circulação colateral.

A incidência global de acidente vascular encefálico isquêmico durante a gravidez é de cerca de um em 20.000 nascimentos, e a maioria dos casos ocorre no último trimestre ou logo após o parto. Os fatores etiológicos do acidente vascular encefálico incluem distúrbios cardioembólicos, angiopatias cerebrais, distúrbios hematológicos e trombose da veia cerebral. As causas relacionadas exclusivamente com a gravidez são a eclâmpsia, o coriocarcinoma e a embolia de líquido amniótico. Embora possa ocorrer doença isquêmica cerebral no sistema tanto arterial

quanto venoso, cerca de 75% dos casos de doença cerebral obstrutiva acometem a circulação arterial.

Os acidentes vasculares encefálicos que apresentam hemorragia subaracnóidea ou intraparenquimatosa também ocorrem com frequência de um em cada 20.000 nascimentos. Em geral, esses acidentes resultam de aneurismas ou de malformações arteriovenosas. O aneurisma mais comum é o tipo sacular (ampular), que faz protrusão das artérias principais do círculo de Willis, particularmente de suas bifurcações. Os aneurismas têm tendência cada vez maior ao sangramento, à medida que a gravidez avança, provavelmente devido às alterações dos fatores hemodinâmicos. Foi constatado que a ruptura de malformações arteriovenosas ocorre uniformemente ao longo de toda a gestação. Não existe nenhum consenso acerca da frequência aumentada de sangramento por aneurisma ou malformação arteriovenosa durante a gravidez ou no período pós-parto imediato. A ruptura da malformação parece ser mais frequente durante a gravidez. A eclâmpsia pode causar hemorragia cerebral quando as pressões arteriais elevadas levam ao vasospasmo, perda da função de autorregulação e ruptura da parede do vaso.

▶ Achados clínicos

As manifestações clínicas iniciais mais comuns consistem em cefaleias, distúrbios visuais, síncope e hemiparesia. Em geral, o padrão dos sinais e dos sintomas clínicos possibilita a determinação da área do cérebro acometida. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) podem ser usadas durante a gravidez para melhorar a definição do comprometimento vascular cerebral. A arteriografia é tida como exame definitivo se for considerada uma intervenção cirúrgica, visto que esse exame pode localizar com maior precisão a área acometida. Tendo em vista que as coagulopatias também podem causar sangramento intracraniano ou podem ser secundárias à própria lesão vascular cerebral, deve-se obter um perfil da coagulação. Além disso, na presença de acidentes cerebrais trombóticos, devem-se considerar os seguintes exames: anticorpo antinuclear (ANA), anticoagulante lúpico, fator V de Leiden,

homocisteína, anticardiolipina, proteínas C e S, antitrombina III e níveis de plasminogênio.

► Tratamento

O tratamento da doença vascular cerebral isquêmica ou hemorrágica consiste principalmente em medidas de suporte; entretanto, a cirurgia está indicada para o tratamento de alguns aneurismas e malformações arteriovenosas. A anticoagulação com a heparina pode ser necessária, dependendo da etiologia do infarto. O ativador do plasminogênio tecidual está relativamente contraindicado durante a gravidez, porém tem sido utilizado com sucesso, de acordo com vários relatos de casos. A normalização da pressão arterial, o suporte respiratório adequado, o tratamento para as complicações metabólicas e o tratamento das coagulopatias ou das anormalidades cardíacas são cruciais. A dexametasona, inicialmente em uma dose de 10 mg por via intravenosa, seguida de 5 mg a cada 6 horas, durante 24 horas, pode diminuir o edema cerebral e ter algum efeito benéfico antes da cirurgia ou durante a recuperação. Além disso, na presença de edema cerebral grave, a hiperventilação, as infusões de manitol, o coma induzido por fenobarbital e a monitoração da pressão intracerebral podem ser úteis. Uma vez estabilizada a condição da paciente, a fisioterapia e a reabilitação devem ser iniciadas o mais cedo possível.

A cirurgia apropriada para os aneurismas e as malformações arteriovenosas deve ser realizada durante a gravidez sem intercorrências, a não ser que a maturidade fetal possibilite a realização de cesariana imediatamente antes do procedimento neurocirúrgico. Por outro lado, as lesões inoperáveis durante a gravidez são controladas pela manutenção da gravidez até que a maturidade fetal seja suficiente para possibilitar o parto por cesariana. Após correção cirúrgica da lesão, pode-se tentar o parto vaginal, dependendo do nível de conforto do obstetra. Entretanto, o segundo estágio do trabalho de parto deve ser modificado por anestesia regional e parto com fórceps para reduzir as pressões cerebrais associadas à manobra de Valsalva.

► Prognóstico

A porcentagem de pacientes com obstrução venosa que se recuperam do episódio inicial sem sequelas neurológicas durante a reabilitação é igual à de pacientes com obstrução arterial. A trombose do seio sagital superior constitui uma complicação rara. Sua incidência aumenta durante a gravidez e sua ocorrência está associada a uma alta taxa de mortalidade de aproximadamente 55%.

Se a doença cerebral hemorrágica for operável, o prognóstico é favorável, com poucos déficits neurológicos a longo prazo. Nas lesões inoperáveis ou quando ocorreu hemorragia cerebral grave, o prognóstico — embora desfavorável — é melhor para as mulheres com aneurismas do que para aquelas com fistulas arteriovenosas. Se o procedimento neurocirúrgico for realizado durante a gravidez, o feto habitualmente não é acometido de modo adverso, a despeito da hipotensão induzida que com frequência é necessária. Uma vez corrigido o problema, o prognóstico para a mãe e para o feto é igual ao de uma gestação normal.

NEOPLASIAS CEREBRAIS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Em geral, as manifestações clínicas caracterizam-se por uma progressão lenta dos sinais neurológicos, com evidências de elevação da pressão intracraniana e cefaleia.
- A TC ou a RM do cérebro revelam uma lesão expansiva dentro do crânio.

► Patogênese

As neoplasias cerebrais ocorrem principalmente nos extremos da vida; por conseguinte, o câncer primário ou até mesmo os tumores metastáticos são incomuns durante os anos reprodutivos. Embora os tumores cerebrais não estejam especificamente relacionados com a gestação, acredita-se que os meningiomas, os angiomas e os neurofibromas cresçam mais rapidamente durante a gravidez. Entre as neoplasias primárias (metade de todos os tumores cerebrais), os gliomas são os mais comuns (50%), enquanto os meningiomas e os adenomas hipofisários respondem por 35% dos casos. Entre os tumores cerebrais metastáticos, os tumores de pulmão e de mama representam 50% dos casos. O *coriocarcinoma* metastatiza comumente para o cérebro.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As manifestações clínicas, embora dependam do tipo e da localização do tumor, geralmente caracterizam-se por uma progressão lenta dos sinais neurológicos, com evidência de hipertensão intracraniana. Um dos sinais mais frequentes é a cefaleia, que precisa ser diferenciada da que ocorre na tensão e nos distúrbios vasculares ou inflamatórios. A dor que não é aliviada com analgésicos ou com miorrelaxantes (como deveria ocorrer na cefaleia tensional), a ausência de história de enxaqueca e a ausência de sinais de infecção ou de inflamação meníngea indicam elevação da pressão intracraniana como possível causa da cefaleia. Os tumores da hipófise ou da região occipital podem estar associados a déficits visuais. Outros sinais e sintomas de apresentação incluem náusea, vômitos, diplopia, vertigem, convulsões e alteração do estado mental.

B. Exames de imagem

A TC e a RM são exames de maior utilidade para revelar a existência de lesões expansivas. Em geral, a RM é preferida durante a gravidez, embora a exposição do feto à radioterapia da TC do cérebro seja mínima.

C. Achados laboratoriais

Se os níveis de glicose e proteínas no líquido cefalorraquidiano estiverem normais, não existe a probabilidade de inflamação ou

infecção do sistema nervoso central. De forma semelhante, um aumento nos títulos de gonadotrofina coriônica humana (hCG) do líquido cefalorraquiano levanta a suspeita de coriocarcinoma metastático. Pode haver pleocitose na presença de neoplasia cerebral; todavia, é habitualmente linfocítica ou monocítica, sem aumento da contagem de leucócitos polimorfonucleares. Por fim, a ausência de sangue ou de xantocromia no líquido cefalorraquiano ajuda a diferenciar uma neoplasia de uma lesão hemorrágica, a não ser que o tumor tenha sofrido necrose hemorrágica.

▶ Tratamento

O tratamento das neoplasias cerebrais durante a gravidez depende do tipo de tumor, de sua localização e do estágio da gestação. Devem-se utilizar anticonvulsivantes somente se houve convulsões. Os esteroides podem ser usados para diminuir a pressão intracraniana que causa sinais neurológicos focais ou cefaleias. A deterioração do estado da paciente no início da gravidez exige uma discussão imediata sobre os riscos de continuar a gestação. Todavia, a maioria dessas gestações pode prosseguir com sucesso. Durante o segundo trimestre, pode-se iniciar o tratamento com cirurgia, quimioterapia ou radioterapia, e a gravidez é mantida. Em estágios mais avançados da gestação, o tratamento da mãe pode ser adiado para depois do parto. Os adenomas hipofisários podem ser tratados com bromocriptina se houver problemas visuais ou cefaleias incapacitantes.

▶ Prognóstico

Em geral, os tumores cerebrais não afetam a gestação ou o feto, a não ser que a neoplasia resulte em parto prematuro ou em morte materna. Quando o tumor é diagnosticado no segundo ou no terceiro trimestre, o prognóstico para o feto é excelente, embora o tratamento possa ser iniciado durante a gravidez.

ENXAQUECA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Crises de cefaleia de 4 a 72 horas de duração.
- ▶ As cefaleias podem estar associadas a náusea ou vômitos, a fotofobia ou sonofobia.
- ▶ As cefaleias também podem ser acompanhadas de sintomas neurológicos focais ("aura").

As cefaleias crônicas da enxaqueca diminuem durante a gravidez em 50 a 80% das pacientes acometidas. As mulheres com enxaqueca clássica (enxaqueca com aura) podem ter seu início durante a gravidez.

▶ Achados clínicos

Com mais frequência, a paciente tem uma história de cefaleias da enxaqueca que habitualmente são descritas como "pulsáteis" e que podem acometer os olhos, a região temporal ou occipital. A dor pode ser unilateral ou bilateral. Com frequência, as enxaquecas estão relacionadas a queixas gastrointestinais (p. ex., náusea, vômitos e diarreia) ou a sintomas sistêmicos (p. ex., vertigem ou síncope). A dor é frequentemente acompanhada de sensibilidade à luz (fotofobia) e a ruídos (sonofobia). A cefaleia pode ou não ser precedida de uma aura. A aura caracteriza-se por sintomas neurológicos focais, mais comumente alterações visuais, que são totalmente reversíveis. O sono frequentemente aborta a crise.

O diagnóstico de enxaqueca é, em geral, estabelecido clinicamente pelas características da dor, sintomas associados, fatores desencadeantes (ver adiante) e ausência de sinais neurológicos. As cefaleias de tensão e de abstinência de cafeína estão associadas a uma dor com pressão em faixa. Se houver vertigem associada à enxaqueca, é importante excluir a possibilidade de doença de Ménière (labirintite). Nesta última, a vertigem é acompanhada de tinido, perda da audição neurossensorial flutuante e nistagmo. Se a vertigem estiver associada à ataxia da marcha, ela quase sempre é de origem central, e deve-se excluir então a possibilidade de traumatismo cranioencefálico, tumores cerebrais, distúrbios convulsivos e esclerose múltipla. A síncope (desmaio) pode ocorrer com enxaqueca ou nas cefaleias vasculares e é comum durante a gravidez. Entretanto, quando ocorre síncope com enxaqueca, ela habitualmente está associada à vertigem. Raramente, ocorre paralisia dos nervos oculares em associação à enxaqueca; o terceiro par craniano é acometido com mais frequência, e a paralisia habitualmente desaparece com a melhora da enxaqueca. É importante visualizar o disco do nervo óptico para assegurar que a pressão do líquido cefalorraquiano não esteja elevada. Nos casos em que as bordas do disco não estão bem definidas, deve-se considerar inicialmente a possibilidade de *pseudotumor cerebral* ou lesão intracraniana expansiva.

▶ Tratamento

O tratamento da enxaqueca inicialmente inclui a identificação de qualquer fator desencadeante que possa precipitar as crises, seguida da eliminação desses fatores deflagradores. Os fatores desencadeantes comuns em alguns pacientes com enxaqueca incluem omitir refeições, estresse, queijos envelhecidos, salsichas ou outros nitratos, chocolate, frutas cítricas, vinhos e outros sulfitos, glutamato monossódico, odores fortes, luzes brilhantes ou sono inadequado. Quando a manipulação ambiental não consegue controlar as enxaquecas, indica-se o tratamento farmacológico. O tratamento da enxaqueca é analgésico ou profilático, dependendo da frequência e da identidade das crises. Os agentes analgésicos preferidos durante a gravidez incluem paracetamol, paracetamol e codeína ou outros narcóticos e magnésio. Os fármacos analgésicos mais efetivos para a enxaqueca, mas que não são preferidos durante a gravidez incluem butalbital, isometepteno, cafeína, ácido acetilsalicílico, naproxeno, ibuprofeno e triptanas (p. ex., sumatriptana). Os anti-inflamatórios não

esteroides não devem ser utilizados por períodos prolongados e devem ser evitados no terceiro trimestre, devido à possibilidade de oligo-hidrânio ou de fechamento prematuro do canal arterial. Devem-se instituir medicamentos profiláticos se o tratamento analgésico for apenas parcialmente efetivo e se ocorrer enxaqueca incapacitante mais de uma vez por semana. As opções incluem betabloqueadores miméticos, antidepressivos tricíclicos em baixa dose, bloqueadores dos canais de cálcio, magnésio, riboflavina e topiramato. O ácido valproico ou divalproato devem ser evitados durante a gravidez.

► Prognóstico

Em geral, a enxaqueca não tem nenhum efeito deletério a longo prazo sobre a mãe ou o feto, e o tratamento da exacerbação aguda é habitualmente bem-sucedido.

EPILEPSIA E DISTÚRBIOS CONVULSIVOS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A epilepsia é definida como duas ou mais convulsões não provocadas.
- As convulsões associadas à epilepsia podem ser crises convulsivas generalizadas (tônico-clônicas ou grande mal), parciais complexas (perda da consciência ou olhar fixo com movimentos motores leves), motora focal ou sensorial (jacksoniana, sem perda da consciência), ausência ou pequeno mal (rápido piscar de olhos sem confusão pós-ictal), espasmos mioclônicos ou auras de *déjà vu*, temor ou odores anormais.

O início da epilepsia não está aumentado durante a gravidez. Mais de 95% das pacientes com distúrbios convulsivos durante a gestação têm história de epilepsia ou receberam tratamento anticonvulsivante. As pacientes cujas convulsões são adequadamente controladas não tendem a sofrer deterioração da doença durante a gravidez. Por outro lado, as pacientes que tiveram convulsões frequentes e descontroladas antes da gravidez tendem a exibir o mesmo padrão, particularmente no início da gestação.

► Achados clínicos

Uma história detalhada obtida da paciente ou de observadores ajuda a diferenciar as convulsões verdadeiras de outras formas de perda da consciência, como episódios de síncope, ataques histericos ou hiperventilação. Esses distúrbios não costumam envolver um estado confusional pós-ictal e tampouco envolvem habitualmente a perda do controle vesical ou intestinal ou a mordida da língua. Além disso, é preciso excluir as causas que não estão relacionadas ao sistema nervoso central, como hipoxia, hipoglicemia, hipocalcemia e hiponatremia. Por fim, as convulsões podem resultar de abstinência de drogas, fármacos ou exposição a substâncias tóxicas; por conseguinte, o exame físico apropriado

e o rastreamento para substâncias tóxicas são importantes em pacientes que aparentemente sofrem o primeiro episódio convulsivo durante a gravidez.

É necessária uma investigação neurológica detalhada das pacientes cujo primeiro episódio convulsivo ocorre durante a gravidez. O eletrencefalograma (EEG), a TC com proteção ou a RM e a punção lombar são exames úteis para definir a causa da convulsão e não estão contraindicados durante a gravidez. Na epilepsia estabelecida, o EEG mostra-se útil para confirmar o tipo de epilepsia e, portanto, fornecer o tratamento farmacológico apropriado.

► Tratamento

O tratamento da epilepsia deve consistir na medicação que tem sido mais benéfica para a paciente, na menor dose possível para manter o controle das crises convulsivas, com algumas ressalvas. Alguns agentes antiepilépticos têm mais tendência a causar defeitos congênitos do que outros, e as tentativas de mudar os medicamentos devem ser feitas antes da concepção.

Durante a gravidez, há uma alteração dos níveis de anticonvulsivantes em consequência da ligação diminuída às proteínas, aumento do volume plasmático e alterações na absorção e excreção dos fármacos. Além disso, observa-se um aumento na depuração plasmática da lamotrigina, fenitoína, fenobarbital e carbamazepina, que provavelmente está relacionado com o metabolismo hepático elevado. Esses fatores mais frequentemente levam a baixos níveis plasmáticos dos agentes anticonvulsivantes. A não adesão da paciente ao tratamento, o enjoo matinal e a hiperêmese gravídica são outros motivos que resultam em níveis baixos dos fármacos. Por conseguinte, são efetuadas determinações dos níveis sanguíneos dos anticonvulsivantes para monitorar e manter a faixa terapêutica. Os níveis devem ser verificados pelo menos a cada trimestre e antes do parto. Pode ser necessária uma monitoração mais frequente. Devido à ligação diminuída às proteínas, os níveis séricos dos fármacos livres, em lugar dos níveis séricos de rotina, serão mais acurados. Crises convulsivas inesperadas podem resultar do sono inadequado durante o terceiro trimestre, visto que a paciente não consegue ter uma posição confortável para dormir. Para as pacientes com convulsões refratárias ao tratamento farmacológico, deve-se tentar aumentar a dose do medicamento ao máximo antes de substituí-lo por outro.

Em pacientes com estado epiléptico, o controle das convulsões é obrigatório para a segurança da paciente e do feto. O tratamento de primeira linha consiste em lorazepam, em uma dose de 2 mg por via intravenosa (IV) seguida de 2 mg IV a cada minuto, até 0,1 mg/kg. Se as convulsões persistirem, pode-se usar fenitoína, 20 mg/kg por injeção IV lenta, em uma velocidade de 50 mg/min, ou fosfenitoína, 20 equivalentes de fenitoína/kg IV a 150 equivalentes de fenitoína/min. A anestesia geral pode ser considerada se as convulsões persistirem. Nesses casos, verifica-se quase sempre a presença de edema cerebral, que pode ser reduzido com dexametasona, manitol ou hiperventilação. Muitos casos de estado epiléptico durante a gravidez resultam de um tratamento inadequado com agentes antiepilépticos, da retirada abrupta de fenobarbital ou benzodiazepínicos, de não adesão ao tratamento ou da falta de monitoração dos níveis séricos.

Os agentes antiepilépticos e as crises convulsivas podem afetar negativamente o feto. As convulsões podem causar lesão materna e fetal, aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro e bradicardia fetal. Todos os agentes antiepilépticos atravessam a barreira placentária, equilibram-se rapidamente no sangue do cordão umbilical e podem ter efeitos teratogênicos. O risco de anomalias em lactentes expostos a anticonvulsivantes é cerca de duas vezes maior do que na população geral. A antiga noção de que mulheres com distúrbios convulsivos tinham risco aumentado de malformações fetais, mesmo sem nenhuma exposição a agentes anticonvulsivantes, não foi sustentada. Os defeitos mais comuns são classificados em duas categorias: malformações de maior importância e malformações menores. As malformações de maior importância incluem fendas orofaciais, defeitos do tubo neural e cardiopatia congênita. As malformações menores consistem em anomalias craniofaciais (orelhas de baixa inserção, olhos amplamente espaçados), pescoço curto e unhas das mãos hipoplásicas. A *síndrome fetal da hidantoína* (associada ao uso de fenitoína) foi a primeira associação descrita entre fármacos antiepilépticos e defeitos congênitos. Acomete 3 a 5% dos bebês expostos. Caracteriza-se por retardo mental, pequeno tamanho para a idade gestacional, anomalias craniofaciais e defeitos dos membros. Uma síndrome mais leve associada a fenitoína pode ocorrer com maior frequência (8 a 15%), porém só é detectável mediante avaliação cuidadosa dos lactentes e das crianças durante os primeiros três anos de vida. O uso de trimetadiona durante a gravidez foi abandonado, em virtude da alta taxa de anomalias (até 30%) associadas à exposição intrauterina a trimetadiona.

O potencial teratogênico de agentes antiepilépticos específicos tem sido objeto de muita controvérsia. Foram estabelecidos registros prospectivos de gravidez em todo o mundo para esclarecer os riscos. Todos os anticonvulsivantes mais antigos — etossuximida, carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico, primidona e fenitoína — estão incluídos na categoria D de gravidez, devido ao risco aumentado conhecido de defeitos congênitos nos fetos expostos. Os defeitos do tubo neural são mais comuns com a carbamazepina (0,5 a 1%) e o ácido valproico (1 a 2%). O North American AED (fármaco antiepiléptico) Pregnancy Registry determinou que a taxa global de malformações importantes em decorrência da exposição ao ácido valproico é de 10,7%. Outros registros e estudos de gestações constataram que o potencial teratogênico do ácido valproico aumenta com doses acima de 1.000 mg/dia ou níveis superiores a 70 µg/mL. Além dos defeitos do tubo neural, as hipospadias, a polidactilia e as malformações renais e cardíacas têm sido associadas ao ácido valproico, de modo que seu uso durante a gravidez deve ser evitado, se possível. O fenobarbital, que anteriormente se acreditava que fosse seguro durante a gestação, tem uma taxa de malformação de 6,5%, que é ligeiramente maior do que a taxa de cerca de 3% para outros agentes antiepilépticos, como carbamazepina, fenitoína e lamotrigina. Dispõem-se de menos dados sobre seres humanos com os agentes antiepilépticos mais recentes, com a exceção da lamotrigina e da oxcarbazepina. Todos os novos fármacos antiepilépticos pertencem à categoria C, porém são necessários mais dados para que possam ser considerados seguros. O tratamento com dois ou mais agentes anticonvulsivantes quase duplica o risco de malformações.

As mulheres com distúrbios convulsivos preexistentes que pretendem engravidar devem efetuar exames para determinar se ainda necessitam de tratamento anticonvulsivante — particularmente se esses fármacos foram iniciados durante a infância, ou se a paciente está sem convulsões de 2 a 5 anos. Se a gestante necessita de anticonvulsivantes, ela deve ser informada sobre a probabilidade de anomalias fetais associadas a cada fármaco, e, se possível, deve-se ter uma discussão a respeito dos riscos e benefícios de tentar substituir o fármaco atual por outro diferente ou mais seguro. A paciente deve ser aconselhada quanto à suplementação com ácido fólico (4 mg/dia), iniciada pelo menos três meses antes de engravidar para reduzir possivelmente a probabilidade de defeitos do tubo neural.

Se estiver tomando um medicamento anticonvulsivante metabolizado pelo sistema enzimático hepático do citocromo P450, a paciente deve tomar vitamina K, 10 mg/dia, da 36ª semana até o parto, a fim de prevenir a ocorrência de hemorragia no bebê. Além disso, o lactente deverá receber vitamina K intramuscular após o parto.

Os agentes antiepilépticos passam para o leite materno em graus variáveis, dependendo das características de ligação às proteínas. Os benefícios do leite materno habitualmente superam o pequeno risco da medicação para o lactente. Se um lactente amamentado estiver muito sedado e não estiver se alimentando bem, presumivelmente devido à presença da medicação no leite materno, deve-se suspender a amamentação e substituí-la por mamadeira.

As mães com crises convulsivas frequentes devem ser orientadas sobre as convulsões e a segurança para os lactentes. Banhos com esponja, em lugar do banho de banheira, e o uso de uma cinta na mesa para trocar o bebê diminuirão a lesão potencial de um lactente em caso de convulsão materna.

ESCLEROSE MÚLTIPLA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A esclerose múltipla é um diagnóstico clínico estabelecido com base em dois ou mais episódios clinicamente distintos de disfunção do sistema nervoso central.
- ▶ O diagnóstico pode ser confirmado pelos achados laboratoriais ou por exames de imagem, como a RM.

▶ Patogênese

A esclerose múltipla é um processo desmielinizante autoimune da substância branca do sistema nervoso central. A doença acomete as mulheres duas vezes mais frequentemente do que os homens e, em geral, começa entre 20 e 40 anos de idade. As pessoas do Hemisfério Norte são mais comumente acometidas. A etiologia permanece desconhecida, porém as possíveis causas são ambientais, virais e genéticas.

▶ Achados clínicos

A doença tem dois padrões: recorrente remitente e progressiva primária. Os achados incluem fraqueza dos membros, perda sensorial, dificuldade de coordenação e problemas visuais. Com

o passar do tempo, verifica-se o desenvolvimento de aumento dos reflexos, espasticidade e problemas de controle vesical. A *miastenia gravis* deve ser excluída com teste de anticolinesterase (neostigmina) e teste do anticorpo contra o receptor de acetilcolina. A síndrome de Guillain-Barré deve ser excluída se a paciente tiver uma história de infecção viral recente.

Os exames laboratoriais e de imagem devem ser realizados para excluir outras etiologias possíveis. Os exames séricos incluem vitamina B₁₂, títulos contra a doença de Lyme e HTLV-1 (vírus linfotrópico de células T humana), velocidade de hemossedimentação (VHS), ANA e fator reumatóide. A RM deve revelar a presença de lesões (placas) na substância branca do cérebro e medula espinal. Os meios de contraste devem realçar as placas ativas. Níveis elevados de imunoglobulina (Ig) G no líquido cefalorraquidiano são praticamente diagnósticos.

► Tratamento

As opções de tratamento incluem beta interferon 1a, beta interferon 1b e glatirâmer. Esses fármacos diminuem as taxas de recidiva, reduzem a atividade da doença avaliada por RM seriadas e retardam sua progressão. Os estudos clínicos de esclerose múltipla tratada com beta interferon 1b e 1a mostraram um aumento na taxa de abortos espontâneos dos fetos expostos. Embora a taxa aumentada não tenha alcançado um significado estatístico, existe uma boa razão para ter cautela. Nas mulheres que planejam engravidar, o interferon deve ser substituído pelo glatirâmer até a concepção e, em seguida, suspenso, uma vez estabelecida a gravidez. É também necessário o tratamento sintomático da espasticidade, da dor, da fadiga e das disfunções vesical e intestinal. A imunoglobulina IV (IGIV) tem sido utilizada com algum sucesso no período pós-parto para diminuir o risco de exacerbação. Ciclos curtos de corticosteroides podem ser úteis se a paciente tiver neurite óptica ou outra recidiva incapacitante.

► Prognóstico

A doença caracteriza-se por exacerbações e remissões, e 70% das pacientes apresentam uma evolução lenta no decorrer de vários anos. A gravidez não parece exercer qualquer efeito deletério sobre a esclerose múltipla e pode melhorar a taxa de exacerbação. O risco de exacerbação aumenta nos primeiros três meses após o parto. Deve-se discutir o planejamento familiar, devido à natureza progressiva da doença. Se assim for desejado, o planejamento familiar deve ser concluído ou iniciado o mais cedo possível.

MIASTENIA GRAVIS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A *miastenia gravis* é um distúrbio autoimune, caracterizado por anticorpos dirigidos contra os receptores de acetilcolina na junção neuromuscular.
- Caracteriza-se por fraqueza muscular, particularmente com movimentos repetitivos.

A *miastenia gravis* é um distúrbio crônico da junção neuromuscular dos músculos estriados, em consequência da disfunção do receptor de acetilcolina. Em geral, verifica-se a presença de anticorpos dirigidos contra os receptores de acetilcolina. Ocorre mais comumente nas mulheres do que nos homens, e o pico de incidência é observado na terceira década de vida. A doença caracteriza-se por anormalidade da função dos músculos voluntários, com fraqueza muscular após esforço repetitivo. Embora alguns casos de *miastenia gravis* pareçam ser hereditários, a maioria dos casos em adultos parece ser adquirida.

► Achados clínicos

O sintoma mais comum consiste em fadigabilidade fácil dos pequenos músculos, mais frequentemente dos músculos oculares, resultando em diplopia. A fraqueza habitualmente aumenta à medida que os músculos são usados repetidamente. Pacientes que podem não ter sintomas perceptíveis pela manhã podem ser facilmente diagnosticados à tarde. As dificuldades na deglutição e na fala não são raras, e os músculos faciais quase sempre são acometidos.

O diagnóstico pode ser confirmado pela administração de edrofônio (Tensilon; dose total de 10 mg, com 2 mg seguidos de 8 mg dentro de 45 segundos) para avaliar a melhora da fraqueza muscular. Pode-se efetuar um radioimunoensaio para o anticorpo contra o receptor de acetilcolina. A estimulação nervosa repetitiva deve mostrar uma redução de mais de 15% no indivíduo com a doença.

Cerca de um terço das pacientes com *miastenia gravis* apresenta exacerbação durante a gravidez, um terço não tem nenhuma alteração da doença, e os casos restantes sofrem remissão durante a gestação. A doença não afeta a atividade uterina, visto que o útero é constituído de músculo liso. A duração do trabalho de parto não é afetada, entretanto pode-se considerar um segundo estágio assistido, tendo em vista a fadiga da mãe. As exacerbações são mais comuns no período puerperal. Pode ocorrer transferência placentária dos anticorpos contra os receptores de acetilcolina, de modo que o feto deve ser monitorado a intervalos frequentes durante a gravidez pela contagem de "chutes" fetais e ultrassonografia. Um achado raro em recém-nascidos é a artrogripose múltipla congênita, que consiste em contraturas congênitas secundárias à falta de movimento *in utero*. Os anticorpos podem afetar o diafragma fetal e causar a hipoplasia pulmonar e poli-hidrâmnio. Cerca de 12 a 15% dos recém-nascidos são afetados com *miastenia gravis* transitória. A duração média dos sintomas neonatais é de três semanas.

► Tratamento

O tratamento com anticolinesterásicos (p. ex., neostigmina) é o mesmo que para as mulheres não grávidas, embora as doses devam ser administradas com mais frequência durante a gestação. Outras opções de tratamento incluem timectomia, esteroides, plasmáfere e IGIV. Durante o trabalho de parto, os anticolinesterásicos devem ser administrados por via parenteral, e não por via oral. A anestesia parenteral e regional não está contraindicada durante o trabalho de parto. Deve-se evitar o uso de agentes semelhantes ao curare (p. ex., antibióticos aminoglicosídeos) e o sulfato de magnésio, bem como os anestésicos gerais mais antigos, como éter e clorofórmio. As mulheres tratadas com agentes anticolinesterásicos devem ser alertadas para não amamentar.

OUTROS DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS QUE AFETAM A GRAVIDEZ

DISTÚRBIOS DA MEDULA ESPINAL

As lesões da medula espinal que são causadas por traumatismo, tumor, infecção ou distúrbios vasculares geralmente não impedem a concepção. O diagnóstico e o tratamento devem ser realizados independentemente da gravidez. Em geral, a gravidez que coexiste com traumatismo da medula espinal de qualquer etiologia, até mesmo paraplegia, evolui sem intercorrências, exceto por uma maior frequência de infecções do trato urinário e sepse devido à necrose cutânea por pressão. Em geral, o crescimento fetal não é impedido, embora o peso materno inicial frequentemente seja inferior a 50 kg, devido à consumpção muscular. Em geral, o trabalho de parto ocorre sem evidência de desproporção fetopélvica. As mulheres cuja paraplegia está relacionada com uma lesão das células do corno anterior ou com lesões da medula espinal abaixo do nível da décima vértebra torácica têm uma percepção adequada das contrações do trabalho de parto e podem necessitar de analgesia ou anestesia. Na maioria das pacientes, o trabalho de parto rápido e indolor é a regra, e a única anormalidade consiste em prolongamento do segundo estágio devido à diminuição do esforço muscular. As pacientes paraplélicas podem desenvolver hiper-reflexia autonômica durante o trabalho de parto, devido à perda da regulação central do sistema nervoso simpático abaixo do nível da lesão. Essa condição é mais bem tratada com anestesia epidural, monitoração contínua do ritmo cardíaco e da pressão arterial, anti-hipertensivos e segundo estágio assistido.

DISTÚRBIOS DOS NERVOS CRANIANOS

As paralisias do nervo facial devido a uma inflamação são denominadas *paralisia de Bell*. Embora as pacientes possam se queixar de parestesia na área de paralisia, trata-se de um distúrbio estritamente motor, envolvendo a paralisia dos músculos da expressão facial de um lado, que são enervados pelo nervo facial. Tendo em vista que cerca de 20% dos casos de paralisia de Bell ocorre durante a gravidez ou pouco tempo depois, foi sugerido que a gravidez aumenta a frequência desse distúrbio, embora as infecções virais também tenham sido apontadas como causa. O tratamento com corticosteroides (prednisona, 40 a 60 mg/dia) e aciclovir mostra-se útil se for administrado dentro de uma semana após o início. Entretanto, a paralisia de Bell é habitualmente autolimitada. Como a paciente é incapaz de piscar ou de fechar o olho no lado acometido, ocorre lesão da córnea, se não forem aplicadas gotas oftálmicas com frequência, com uso de fita adesiva no olho à noite e lubrificação. Raramente é indicada a descompressão cirúrgica do nervo.

SÍNDROME DE GUILAIN-BARRÉ

A síndrome de Guillain-Barré é uma polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, frequentemente associada a uma infecção das vias respiratórias superiores ou gastrointestinal, ou

recente imunização. Ocorre rápido início de fraqueza, mais frequentemente em um padrão ascendente, que acomete inicialmente os nervos e, em seguida, os músculos respiratórios e a face. A hospitalização da paciente é necessária, e o tratamento de suporte visando à prevenção da insuficiência respiratória é obrigatório. Se a capacidade respiratória vital cair para 800 mL ou menos, deve-se efetuar uma traqueostomia. A plasmáfereze ou a IGIV constituem o tratamento de escolha para reduzir a evolução da doença. A maioria das pacientes evolui normalmente durante a gestação e tem parto a termo, de modo que o abortamento não é obrigatório. Por outro lado, se houver paralisia respiratória no final da gravidez, pode-se indicar uma cesariana para melhorar a respiração.

NEUROPATIAS PERIFÉRICAS

A *síndrome do túnel do carpo* é um distúrbio neuropático relacionado com a compressão do nervo mediano por edema do tecido das bainhas sinoviais no punho. Em geral, os sintomas limitam-se à parestesia do polegar, indicador e dedo médio e da porção medial do dedo anular. Com mais frequência, os sintomas são percebidos à noite e são habitualmente mais bem tratados de modo conservador, com elevação do punho acometido e imobilização. Em geral, a síndrome regride depois do parto. A cirurgia e os corticosteroides raramente estão indicados.

A *compressão do nervo femoral ou obturatório* pode ocorrer devido à retração por ocasião da cesariana ou histerectomia, porém está mais comumente relacionada com a pressão exercida pelo feto logo antes e durante o parto vaginal.

A paralisia do nervo femoral resulta em fraqueza dos músculos iliopsoas e quadríceps e em perda sensorial na parte anterior da coxa. A paralisia do nervo obturatório caracteriza-se por fraqueza na adução da coxa e perda sensorial mínima na face medial do membro acometido. A *neuropatia fibular* manifesta-se por queda do pé e fraqueza na dorsiflexão do pé, algumas vezes com parestesia do pé e do segundo dedo do pé. Em geral, esse distúrbio aparece 1 a 2 dias depois do parto e pode estar relacionado com o reparo prolongado da episiotomia e pressão exercida sobre o nervo pelos apoios para os joelhos. As mulheres que correm risco incluem as pequenas com bebês relativamente grandes, aquelas que foram submetidas à rotação com fórceps intermediário e gestantes que tiveram trabalho de parto prolongado, em particular com lactentes anormalmente grandes (devido à compressão do tronco nervoso lombossacro L4-5). O prognóstico é excelente com tratamento conservador; todavia, em certas ocasiões, pode ser necessária uma tala curta para a perna.

A *braquialgia* ou *síndrome do desfiladeiro torácico* ocorre quando o plexo braquial e a artéria subclávia são comprimidos pela clavícula e pela primeira costela. A sua incidência durante a gravidez é aumentada, devido ao maior peso das mamas e do abdome. A dor é referida para face lateral da mão e do antebraço, embora os sintomas motores sejam raros. A palidez dos dedos das mãos e a exacerbação dos sintomas quando as mãos são elevadas são diagnósticas. Em geral, a síndrome é autolimitada, a instrução quanto à postura e o fortalecimento dos músculos

suspensores dos ombros são medidas úteis. Em certas ocasiões, é necessária a remoção cirúrgica da costela (como ocorre em mulheres não grávidas).

A *herniação dos discos intervertebrais* ocorre mais comumente na região lombar do que na cervical. Ocorrem alterações tanto motoras quanto sensoriais ao longo da distribuição do nervo ciático. Limita-se a um membro e precisa ser diferenciada dos distúrbios mais graves, como tumores e hemorragia da medula espinal. O diagnóstico pode ser habitualmente estabelecido pelo exame físico e anamnese. A RM da coluna constitui a melhor modalidade de exame complementar, se necessário. O tratamento conservador com repouso ao leito e a fisioterapia são úteis. O processo não deve causar problemas durante a gravidez ou o parto vaginal, a não ser que a paciente tenha doença dos discos cervicais. Neste caso, aconselha-se o parto por cesariana para evitar a herniação e a paralisia. Deve-se evitar a correção cirúrgica durante a gravidez, se possível.

Cunnington M, Tennis P, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005;64:955-960. PMID: 15781807.

Holmes LB, Wyszynski DF. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. *Epilepsia* 2004;45:1465. PMID: 15509251.

Holms LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anti-convulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-1138. PMID: 11297704.

Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs* 2003;17:1-7. PMID: 12467489.

Marcus DA, Scharff L, Turk D. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum. *Headache* 1999;39:625-632. PMID: 11279958.

Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003;23:197-205. PMID: 12662187.

Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:802-806. PMID: 16093457.

Wiltin AG, Mattar F, Sibai BM. Postpartum stroke: a twenty-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:83-88. PMID: 10920313.

Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al; Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;64:961-965. PMID: 15781808.

► A maioria das pacientes com artrite reumatóide durante a gestação é diagnosticada antes da gravidez.

► Patogênese

A artrite reumatóide é uma doença autoimune crônica, caracterizada por sinovite inflamatória simétrica. Na América do Norte, a prevalência é de 0,5 a 3,8%, e a doença é três vezes mais frequente nas mulheres.

► Achados clínicos

Os sintomas da artrite reumatóide são insidiosos, com um pródromo de fadiga, fraqueza, rigidez articular generalizada e mialgias que precedem o aparecimento do edema articular. O diagnóstico pode ser estabelecido quando a paciente apresenta artrite inflamatória que acomete três ou mais articulações; quando se verifica a presença de biomarcadores anormais, como fator reumatóide, níveis elevados de proteína C-reativa ou elevação da VHS, e a duração dos sintomas é de mais de seis semanas; e após exclusão de outras doenças. Os achados laboratoriais consistem em leucocitose discreta, elevação da VHS (que nem sempre pode refletir a atividade da doença) e fator reumatóide positivo (a maioria dos casos).

► Tratamento

O tratamento consiste em repouso, anti-inflamatórios, imobilização, fisioterapia, dieta bem balanceada e movimento adequado de todas as articulações. Deve-se evitar o uso de inibidores da ciclo-oxigenase (COX)-1 e COX-2 durante a gravidez. Se forem usados, o tratamento deve limitar-se a um ciclo de curta duração antes de 32 semanas de gestação, a fim de evitar um fechamento prematuro do canal arterial, e deve-se acompanhar o índice do líquido amniótico para a detecção de oligo-hidrânio. Os inibidores da COX podem ser substituídos com segurança por corticosteroides orais em baixas doses, hidroxicloroquina ou sulfassalazina. Deve-se evitar o uso de inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)- α , penicilamina, ouro e metotrexato. O metotrexato deve ser interrompido 1 a 3 meses antes da concepção, e as pacientes em uso de leflunomida devem aguardar para conceber até que as concentrações séricas do fármaco sejam indetectáveis. Os sintomas da doença melhoram durante a gravidez em aproximadamente 75% das mulheres. Contudo, muitas pacientes sofrem recidiva seis meses depois do parto. A atividade da doença durante a gravidez é mais bem acompanhada pela avaliação da duração da rigidez matinal e número de articulações acometidas. Os níveis dos anticorpos Ro/SS-A e La/SS-B devem ser obtidos para determinar o risco fetal de bloqueio cardíaco completo. Nos casos de exacerbação grave após o parto, a interrupção precoce da amamentação pode ser necessária para possibilitar um ciclo completo de tratamento farmacológico, incluindo inibidores do TNF- α .

► Prognóstico

A evolução é variável e imprevisível, com remissões e exacerbações espontâneas.

DISTÚRBIOS AUTOIMUNES

ARTRITE REUMATÓIDE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A artrite inflamatória que acomete três ou mais articulações.
- Presença de certos biomarcadores em testes séricos, como fator reumatóide, proteína C-reativa elevada ou elevação da VHS.

LÚPUS EREMATOSO SISTÊMICO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é um distúrbio autoimune multissistêmico, com amplo espectro de manifestação da doença.
- ▶ O diagnóstico pode ser estabelecido na presença de quatro dos seguintes critérios: exantema malar, erupção discoide, fotossensibilidade, úlceras orais, serosite, distúrbios neurais, distúrbios renais, distúrbios neurológicos, distúrbios hematológicos (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia), distúrbios imunológicos (antiDNA, anti-Sm, teste Veneral Disease Research Laboratory [VDRL] falso-positivo) ou título anormal de ANA.
- ▶ A exemplo de outras doenças autoimunes durante a gravidez, o diagnóstico de LES é habitualmente estabelecido antes da concepção.

▶ Patogênese

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, que pode acometer muitos sistemas orgânicos diferentes. É de interesse dos obstetras, visto que acomete mais comumente as mulheres do que os homens (10:1), e as mulheres acometidas tendem a ser de idade reprodutiva. A causa do LES não é conhecida e a evolução clínica é variável. Verifica-se a presença de marcadores sorológicos comuns do LES cinco anos antes do estabelecimento do diagnóstico em até 50% das mulheres. As complicações da gravidez característica do LES também podem preceder em muitos anos o diagnóstico clínico.

▶ Achados clínicos

O diagnóstico pode ser estabelecido na presença de quatro dos seguintes critérios: exantema malar, erupção discoide, fotossensibilidade, úlceras orais, serosite, distúrbios neurais, distúrbios renais, distúrbios neurológicos, distúrbios hematológicos (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia), distúrbios imunológicos (antiDNA, anti-Sm, Veneral Disease Research Laboratory [VDRL] falso-positivo) ou título anormal de ANA.

▶ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui artrite reumatóide, síndromes de LES induzidas por fármacos, poliarterite, hepatite ativa crônica e, no final da gravidez, pré-eclâmpsia. Os sintomas comuns na apresentação em mulheres grávidas consistem em mal-estar, febre, mialgias e perda de peso.

▶ Complicações

Existem controvérsias consideráveis acerca dos efeitos da gravidez sobre o LES e vice-versa. A maioria das pacientes que engravidam enquanto o LES não está ativo durante pelo menos seis meses parece ter poucos problemas, exceto por um risco 2 a 3 vezes maior

de pré-eclâmpsia sobreposta e restrição do crescimento fetal; o risco de exacerbação do lúpus é de 20%. As mulheres com LES ativo correm risco muito alto de pré-eclâmpsia grave (60 a 80%), restrição do crescimento fetal, parto prematuro e exacerbação do lúpus (50 a 80%). As mulheres com doença renal preexistente frequentemente apresentam alguma deterioração da função renal, porém é irreversível em apenas 10% dos casos.

▶ Tratamento

O manejo durante a gravidez inclui uma cuidadosa anamnese, exame físico e avaliação laboratorial. Deve-se obter uma história pregressa de abortamentos espontâneos ou perdas fetais. A história deve incluir as manifestações do LES no passado; a determinação da gravidade da atividade da doença é importante na previsão das complicações da gravidez. Embora as taxas de fertilidade das pacientes com LES seja normal, elas apresentam maior porcentagem de perda fetal total. Isto pode estar associado à presença de anticorpos antifosfolípídeo. O exame físico deve focar os sinais de doença ativa. A avaliação laboratorial deve incluir um hemograma completo, bioquímica sérica e provas de função hepática. Devem-se obter outros exames, como ANA (se o diagnóstico não estiver previamente confirmado), DNA de fita dupla, proteína urinária, C3, C4 e CH₅₀. Alterações subsequentes nesses valores podem prenunciar uma exacerbação da nefrite do lúpus. É preciso conhecer os resultados dos testes de SS-A, anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina e anti-β₂ glicoproteína 1. A presença de SS-A está associada ao lúpus neonatal, que se manifesta por lesões cutâneas ou por bloqueio cardíaco congênito. O anticorpo anticardiolipina e os testes do anticoagulante lúpico e da anti-β₂ glicoproteína 1 estão associados à síndrome do anticorpo antifosfolípídeo (SAF), que predispõe as pacientes a eventos tromboembólicos, morte fetal, restrição do crescimento fetal e pré-eclâmpsia. Recomenda-se o tratamento profilático com doses diárias de ácido acetilsalicílico ou heparina administradas ao bebê quando se diagnostica a SAF. Os critérios de diagnóstico exigem um evento clínico (conforme relacionado anteriormente), mais um resultado positivo para anticoagulante do lúpus, títulos moderados de anticorpo anticardiolipina (mais de 40 unidades de IgG antifosfolípídeo ou IgM antifosfolípídeo ou acima de 99º percentil para o teste laboratorial) ou anticorpos anti-β₂ glicoproteína 1 (IgG ou IgM 99º percentil para o teste laboratorial). Esses testes devem ser positivos em duas ocasiões, com intervalo de 12 semanas. Na maioria dos casos, a perda fetal no LES parece ser devida à SAF concomitante, que ocorre em aproximadamente 30% das pacientes.

Com frequência, é difícil distinguir entre a pré-eclâmpsia sobreposta no terceiro trimestre e uma exacerbação no SAF. De fato, não é possível estabelecer com certeza a ausência de pré-eclâmpsia; entretanto, uma cuidadosa consideração pode sugerir se uma exacerbação do LES é um fator contribuinte. Em uma gravidez no início, o tratamento empírico agressivo para um suposto LES pode possibilitar um prolongamento significativo da gravidez.

Para assegurar o bem-estar fetal, devem-se efetuar exames seriados de ultrassonografia para avaliar o crescimento fetal e exames pré-natais a partir de 32 a 34 semanas. Com frequência,

recomenda-se o parto com 39 semanas de gestação. Pode-se efetuar um Doppler das artérias uterinas na metade da gestação para prever a ocorrência de pré-eclâmpsia de início precoce e restrição do crescimento fetal.

A base do tratamento de LES durante a gravidez consiste em corticosteroides, hidroxicloroquina e azatioprina. Os corticosteroides parecem ser teratogênicos fracos, resultando em fenda facial a cada 1.000 exposições no primeiro trimestre. Subsequentemente, há um risco de ruptura prematura das membranas e parto prematuro, porém habitualmente depois de 34 semanas de gestação. Os corticosteroides também aumentam o risco de diabetes gestacional e hipertensão materna. Os medicamentos usados para o tratamento do LES que devem ser evitados durante a concepção e a gravidez incluem micofenolato de mofetila, ciclofosfamida, metotrexato e varfarina. Dispõe-se de poucas informações sobre o uso de agentes mais recentes (rituximabe, abatacepte). A probabilidade de um desfecho bem-sucedido em mulheres com LES melhorou acentuadamente nestes últimos anos, com o melhor conhecimento da história natural da doença e o tratamento clínico durante a gravidez.

ESCLERODERMIA (ESCLEROSE SISTÊMICA)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A esclerodermia ou esclerose sistêmica é um distúrbio raro, que não é comumente observado durante a gravidez.
- ▶ Trata-se de um distúrbio sistêmico caracterizado por espessamento e endurecimento da pele, anormalidades circulatórias, e, com frequência, comprometimento de múltiplos sistemas orgânicos.

▶ Achados clínicos

A gravidez em pacientes com esclerodermia é rara, visto que o distúrbio ocorre mais frequentemente em mulheres que já passaram da idade reprodutiva. Os sintomas consistem em mal-estar, fadiga, artralgias, fenômeno de Raynaud e mialgias. A evolução da doença parece melhorar ou permanecer inalterada durante a gravidez. Em um estudo, foi constatado um aumento na incidência de parto prematuro. A gestação evolui normalmente na doença estável. Na presença de doença renal e/ou hipertensão relacionadas com a esclerodermia, a gravidez corre risco aumentado de ser complicada por pré-eclâmpsia ou hipertensão grave.

▶ Tratamento

As opções de tratamento para mulheres com esclerose sistêmica durante a gravidez incluem agentes anti-inflamatórios e imunossupressores, como prednisona, hidroxicloroquina e anti-inflamatórios não esteroides.

- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526–33. PMID: 14561795.
- Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, et al. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003;142:678–83. PMID: 12838197.
- Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005;32:1709–1712. PMID: 16142865.
- Clowse ME, Magder LS, Witter F, et al. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006;107:293–299. PMID: 16449114.
- Clowse ME, Magder LS, Witter F, et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005;52:514–521. PMID: 15692998.
- Doria A, Ghirardello A, Iaccarino L, et al. Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;51:989–995. PMID: 15593367.
- Erkan D, Derksen WJ, Kaplan V, et al. Real world experience with antiphospholipid antibody tests: how stable are results over time? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1321–1325. PMID: 15731290.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610–619. PMID: 10724046.
- Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy: a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004;114:419. PMID: 15507273.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306. PMID: 16420554.
- Ollier WE, Harrison B, Symmons D. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:27–48. PMID: 11358413.
- Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Gynecologic history in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2000;19:184–187. PMID: 10870650.
- Venkat-Raman N, Backos M, Teoh TG, et al. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2001;98:235. PMID: 11506839.
- Witter FR, Petri M. Antenatal detection of intrauterine growth restriction in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Gynecol Obstet* 2000;71:67–68. PMID: 11044546.
- Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001;10:91. PMID: 11392599.

Distúrbios hematológicos na gravidez

Christina Arnett, MD
Jeffrey S. Greenspoon, MD
Ashley S. Roman, MD, MPH

34

ANEMIA

A anemia é um problema materno significativo durante a gravidez. O Centers for Disease Control and Prevention define a anemia como uma concentração de hemoglobina menor que 11 g/dL (hematócrito inferior a 33%) no primeiro ou terceiro trimestres, ou como uma concentração de hemoglobina menor que 10,5 g/dL (hematócrito inferior a 32%) no segundo trimestre. A gestante perderá sangue durante o parto e o puerpério, de modo que uma mulher anêmica corre maior risco de transfusão sanguínea e suas complicações relacionadas.

Durante a gravidez, o volume sanguíneo aumenta aproximadamente 50%, e a massa eritrocitária cerca de 33%. Esse aumento relativamente maior do volume plasmático resulta em um hematócrito mais baixo, mas não representa verdadeiramente uma anemia.

A anemia na gravidez resulta mais comumente de uma deficiência nutricional de ferro ou de folato. A anemia perniciosa devida à deficiência de vitamina B₁₂ quase nunca ocorre durante a gravidez. Outras anemias encontradas durante a gravidez incluem a anemia da doença crônica, a anemia devido a hemoglobinopatia, a anemia imune crônica (p. ex., esferocitose hereditária ou hemoglobinúria paroxística noturna) ou anemia hemolítica induzida por fármacos, e a anemia aplásica.

1. Anemia ferropriva



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

► Anemia microcítica e hipocrômica, com evidências de depleção das reservas de ferro.

► Patogênese

A deficiência de ferro é responsável por aproximadamente 95% das anemias durante a gravidez, refletindo o aumento das

demandas de ferro. O ferro corporal total consiste principalmente em (1) ferro da hemoglobina (cerca de 70% do ferro total; aproximadamente 1.700 mg em uma mulher de 56 kg) e (2) ferro armazenado na forma de ferritina e de hemossiderina nas células reticuloendoteliais da medula óssea, do baço e das células parenquimatosas do fígado (cerca de 300 mg). Existem também pequenas quantidades de ferro na mioglobina, no plasma e em várias enzimas. A ausência de hemossiderina na medula óssea indica uma depleção das reservas de ferro. Esse achado é tanto diagnóstico de anemia quanto um sinal precoce de deficiência de ferro. Os eventos subsequentes consistem em diminuição do ferro sérico, aumento da capacidade total de ligação do ferro no soro e anemia.

Durante a primeira metade da gravidez, as necessidades de ferro podem não aumentar de modo significativo, e o ferro absorvido a partir dos alimentos (cerca de 1 mg/dia) é suficiente para cobrir a perda basal de 1 mg/dia. Entretanto, na segunda metade da gravidez, as necessidades de ferro aumentam, devido à expansão da massa eritrocitária e ao rápido crescimento do feto. O aumento no número de eritrócitos e a maior massa de hemoglobina exigem cerca de 500 mg de ferro. As necessidades médias de ferro do feto são de 300 mg. Por conseguinte, a quantidade adicional de ferro necessária devido à gravidez é de aproximadamente 800 mg. Dados publicados pelo Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences mostram que a gravidez aumenta as necessidades de ferro de uma mulher em cerca de 3,5 mg/dia. Essa necessidade ultrapassa a disponibilidade de 1 mg/dia de ferro da alimentação normal.

► Prevenção

Não se sabe ao certo se uma mulher bem nutrida e não anêmica beneficia-se de uma suplementação rotineira de ferro durante a gravidez. Todavia, para aquelas com história de anemia ferropriva, devem ser prescritos pelo menos 60 mg/dia de ferro elementar para evitar o desenvolvimento de anemia durante a gravidez e o puerpério.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas podem ser vagos e inespecíficos, incluindo palidez, fadiga fácil, cefaleia, palpitações, taquicardia e dispneia. Pode-se verificar a presença de estomatite angular, glossite e coiloníquia (unhas em forma de colher) na anemia grave de longa duração.

B. Achados laboratoriais

O hematócrito é inferior a 33% no primeiro ou terceiro trimestres ou inferior a 32% no segundo trimestre. A hemoglobina pode cair para 3 g/dL, porém a contagem de hemácias raramente é inferior a $2,5 \times 10^6/\text{mm}^3$. Em geral, os eritrócitos são microcíticos e hipocrômicos, com volumes corpusculares médios de menos 79 fL. As concentrações séricas de ferritina caem para menos de 15 µg/dL, e a saturação da transferrina, para menos de 16%. Em geral, os níveis séricos de ferro são inferiores a 60 µg/dL. A capacidade total de ligação do ferro está elevada tanto na gravidez normal quanto em gestações afetadas por anemia ferropriva e, por esse motivo, tem pouco valor diagnóstico. A contagem de reticulócitos está baixa para o grau de anemia. As contagens de plaquetas estão frequentemente aumentadas, porém as contagens de leucócitos estão normais. A biópsia da medula óssea demonstra ausência de ferro corável nos macrófagos e precursores eritroides da medula, todavia sua realização não é habitualmente necessária na anemia ferropriva não complicada.

► Diagnóstico diferencial

A anemia devido à doença crônica ou a um processo inflamatório (p. ex., artrite reumatoide) pode ser microcítica e hipocrômica. A anemia que ocorre no traço talassêmico pode ser diferenciada da anemia ferropriva pelos níveis séricos normais de ferro e ferritina, pela presença de ferro corável na medula óssea e por níveis elevados de hemoglobina A₂. Outras causas menos comuns de anemia microcítica hipocrômica incluem a anemia sideroblástica e a anemia devido à intoxicação por chumbo.

► Complicações

A anemia ferropriva pode estar associada ao retardo do crescimento intrauterino e ao parto prematuro. Além disso, parece existir uma associação entre a anemia ferropriva e o risco aumentado de depressão pós-parto.

Pode haver desenvolvimento de angina de peito ou insuficiência cardíaca congestiva como consequência da anemia ferropriva grave. A **disfagia sideropênica (síndrome de Paterson-Kelly, síndrome de Plummer-Vinson)** é uma rara condição caracterizada por disfagia, membrana esofágica e glossite atrófica, devido à anemia ferropriva grave de longa duração.

A anemia grave com hemoglobina inferior a 6 a 7 g/dL tem sido associada a uma redução da oxigenação fetal, traçado anormal do coração fetal, baixo volume de líquido amniótico e morte fetal intrauterina.

► Tratamento

Nos casos estabelecidos de anemia, é necessário um tratamento adequado imediato.

A. Terapia com ferro oral

Deve-se administrar sulfato ferroso na dose de 300 mg (contendo 60 mg de ferro elementar, dos quais cerca de 10% são absorvidos), três vezes ao dia. Se esse fármaco não for tolerado, deve-se prescrever fumarato ou gliconato ferroso. O tratamento deve ser mantido por aproximadamente três meses após a normalização dos níveis de hemoglobina, a fim de repor as reservas de ferro. Os níveis de hemoglobina devem aumentar pelo menos 0,3 g/dL/semana se a paciente estiver respondendo ao tratamento.

O ferro é mais bem absorvido na forma ferrosa ou reduzida, com o estômago vazio. A administração de ácido ascórbico na forma de suplemento ou suco cítrico, ao mesmo tempo em que a suplementação de ferro, cria um ambiente levemente ácido que ajuda na absorção do ferro.

B. Terapia com ferro parenteral

A indicação para o uso de ferro parenteral é a ocorrência de intolerância ou refratariedade ao ferro oral. Na maioria dos casos de anemia ferropriva moderada, as necessidades totais de ferro equivalem à quantidade de ferro necessária para restaurar os níveis de hemoglobina para valores normais ou quase normais, mais 50% dessa quantidade para repor as reservas de ferro.

A ferrodextrana é a preparação de ferro parenteral mais amplamente disponível nos EUA. Embora possa ser administrada por via intramuscular, é preferível administrá-la por via intravenosa (IV). Cada frasco de 2 mL contém 100 mg de ferro elementar. Após uma dose-teste de 0,5 mL, pode-se administrar ferrodextrana por via intramuscular ou IV, em uma taxa que não ultrapasse 100 mg/dia de ferro elementar. A injeção intramuscular deve sempre ser aplicada na massa muscular do quadrante superior externo das nádegas, com uma agulha de 5 cm e calibre 20, utilizando a técnica em Z (i.e., puxando a pele e a musculatura superficial para um lado antes de introduzir a agulha, a fim de evitar o extravasamento da solução e a tatuagem subsequente da pele). O ferro intramuscular aumenta a concentração de hemoglobina apenas ligeiramente mais rápido do que a administração de ferro oral, devido à mobilização lenta e, em certas ocasiões, incompleta do ferro a partir do músculo. Os riscos da administração parenteral de ferro incluem reação anafilática (risco de aproximadamente 1%), necrose muscular, febre e flebite.

Outras formas de ferro IV, como o complexo de gliconato férrico, também podem ser administradas por via IV. O complexo de gliconato férrico está associado a uma menor incidência de reações adversas.

C. Eritropoietina

Poucos estudos avaliaram o papel da eritropoietina em mulheres grávidas com anemia ferropriva. Embora os dados disponíveis sejam conflitantes, a eritropoietina administrada juntamente com ferro IV pode estar associada a um menor tempo para alcançar os índices hematológicos, em comparação com o ferro IV isoladamente. Pode-se considerar a adição de eritropoietina à terapia com ferro em mulheres nas quais se deseja uma rápida correção da anemia, particularmente aquelas que estão no terceiro trimestre de gravidez.

D. Transfusão de sangue

A transfusão de sangue geralmente é reservada para mulheres com problemas coexistentes, como parto operatório ou hemorragia pós-parto ou mulheres com evidências de sangramento ativo. Também pode ser considerada para mulheres com nível de hemoglobina menor que 6 a 7 g/dL, devido ao risco aumentado de complicações obstétricas e fetais em mulheres com anemia dessa gravidade.

2. Anemia megaloblástica da gravidez



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

► **Anemia macrocítica com baixos níveis séricos de folato ou de vitamina B₁₂.**

► Patogênese

A anemia megaloblástica da gravidez é mais frequentemente causada por deficiência de ácido fólico e é comum quando a nutrição é inadequada. Nos EUA, devido ao acesso a vegetais frescos e ao enriquecimento de cereais, a deficiência de folato é muito menos comum do que nos países em desenvolvimento.

Na mulher não grávida, a ingestão diária mínima de folato necessária para uma hematopoiese adequada e para manter as reservas é de 50 mg. Todavia, essa necessidade aumenta durante a gravidez. Para suprir essa demanda e diminuir os defeitos do tubo neural associados à deficiência de folato, recomenda-se um suplemento nutricional de pelo menos 400 mg/dia de ácido fólico.

Pode ser necessária uma quantidade adicional de ácido fólico nos estados de síntese aumentada de DNA, como na gestação múltipla. De modo semelhante, pacientes com anemia hemolítica crônica, como **anemia falciforme**, necessitam de suplementação adicional de folato para atender às demandas impostas pelo aumento da hematopoiese. Outros estados hemolíticos também são comumente complicados pela deficiência de ácido fólico, incluindo **esferocitose hereditária e malária**.

A absorção ou o metabolismo do ácido fólico podem ser prejudicados pelo uso de contraceptivos orais, pirimetamina, sulfametoxazol-trimetoprima, primidona, fenitoína ou barbitúricos. O consumo de álcool também interfere no metabolismo do folato. A cirurgia de *bypass* jejunal para obesidade ou a síndrome de má absorção (espru) podem comprometer a absorção de ácido fólico.

A anemia megaloblástica também pode ser causada por deficiência de vitamina B₁₂. As mulheres com história de gastrectomia parcial ou total ou com doença de Crohn correm risco de deficiência de vitamina B₁₂.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas são inespecíficos (p. ex., prostração, anorexia, náusea e vômitos, diarreia e depressão). Com frequência, a palidez não é pronunciada. Raramente, pode haver hipersensibilidade da boca ou da língua. Em certas ocasiões, a púrpura pode ser uma

manifestação clínica. Deve-se suspeitar de anemia megaloblástica se a anemia ferropriva não responder ao tratamento com ferro.

B. Achados laboratoriais

A deficiência de ácido fólico resulta em um quadro hematológico que se assemelha ao da anemia perniciosa verdadeira (doença autoimune que leva à deficiência de vitamina B₁₂), a qual é extremamente rara em mulheres em idade reprodutiva.

O nível de hemoglobina pode estar baixo e alcançar 4 a 6 g/dL, e a contagem de eritrócitos pode ser inferior a 2 milhões/ μ L nos casos graves. A anemia extrema está frequentemente associada a leucopenia e a trombocitopenia.

Os eritrócitos são macrocíticos (volume corpuscular médio habitualmente acima de 100 fL) e aparecem como macrovalócitos no esfregaço de sangue periférico. Todavia, na gravidez, a macrocitose pode ser obscurecida pela deficiência de ferro ou talassemia concomitantes. Até 70% das pacientes com deficiência de folato também carecem de reservas de ferro.

Em mulheres que não estão grávidas, níveis séricos de folato inferior a 4 ng/mL sugerem uma depleção de ácido fólico. Contudo, em gestantes normais sob os demais aspectos, o folato tende a declinar lentamente para níveis baixos (3 a 6 ng/mL) com a progressão da gravidez. O nível eritrocitário de folato em pacientes com anemia megaloblástica está mais baixo; entretanto, em 30% dos casos, observa-se uma superposição dos valores. Os leucócitos periféricos estão hipersegmentados. Em 75% das pacientes com deficiência de folato, são observados mais de 5% dos neutrófilos com cinco ou mais lobos, porém isso também pode ocorrer em 25% das gestantes normais.

A excreção urinária de ácido formiminoglutâmico (FIGLU) tem sido utilizada para diagnóstico de deficiência de folato, porém os níveis estão anormais apenas na anemia megaloblástica grave. O aspirado de medula óssea revela eritropoiese megaloblástica; todavia, sua realização não é habitualmente necessária para o diagnóstico. Os níveis séricos de ferro e de vitamina B₁₂ devem estar normais.

Em mulheres com deficiência de vitamina B₁₂, são observados baixos níveis séricos de vitamina B₁₂.

► Tratamento

Se a anemia megaloblástica for devida à deficiência de folato, inicia-se a administração oral de ácido fólico, na dose de 1 a 5 mg/dia. Esse tratamento produz uma resposta hematológica máxima, repõe as reservas corporais e atende às necessidades diárias mínimas. O hematócrito deve aumentar cerca de 1% por dia a partir do quinto ou sexto dia de tratamento. A contagem de reticulócitos deve tornar-se elevada após 3 a 4 dias de tratamento e constitui o primeiro sinal morfológico de resposta. Deve-se administrar uma suplementação de ferro quando indicado.

Para mulheres com deficiência de vitamina B₁₂, deve-se administrar 1.000 μ g de vitamina B₁₂ por mês, por via intramuscular ou subcutânea.

► Prognóstico

A anemia megaloblástica devida à deficiência de folato durante a gravidez está associada a um bom prognóstico se for tratada de forma adequada.

A anemia é comumente leve, a não ser que esteja associada à gestação múltipla, infecção sistêmica ou doença hemolítica (p. ex., anemia falciforme). Sabe-se que o baixo peso ao nascer e a ocorrência de defeitos do tubo neural fetal estão associados a uma deficiência materna de ácido fólico. As associações ao descolamento prematuro da placenta, aborto espontâneo e pré-eclâmpsia ou eclâmpsia não são universalmente aceitas. Mesmo sem tratamento, a anemia por deficiência de folato regride habitualmente após o parto, quando as demandas de folato se normalizam.

3. Anemia aplásica



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Pancitopenia
- ▶ Medula óssea vazia na biópsia

▶ Patogênese

A anemia aplásica com insuficiência primária da medula óssea é rara durante a gravidez. A anemia pode ser secundária à exposição a substâncias sabidamente tóxicas para a medula, como clo-ranfenicol, fenilbutazona, mefenitoína, agentes quimioterápicos alquilantes ou inseticidas. Em cerca de dois terços dos casos, não se detecta nenhuma causa óbvia. A anemia aplásica idiopática na gravidez pode ter uma remissão espontânea após o parto ou o término da gravidez, mas pode recidivar em gestações subsequentes. A condição é provavelmente mediada por forma imunológica.

▶ Achados clínicos

A anemia de desenvolvimento rápido causa palidez, fadiga, taquicardia, ulceração dolorosa da garganta e febre. Os critérios diagnósticos consistem em pancitopenia e medula óssea vazia à biópsia.

▶ Complicações

A anemia aplásica na gravidez pode causar maior perda fetal, prematuridade ou morte fetal intrauterina. O aumento das morbidade e morte materna é habitualmente devido a infecções e à hemorragia.

▶ Tratamento

A paciente deve evitar qualquer agente tóxico que reconhecidamente possa causar anemia aplásica. Quando necessário, deve-se transfundir um concentrado de hemácias e plaquetas. Em alguns casos, pode ser necessário o parto ou a interrupção da gravidez. É realizado o transplante de medula óssea se não houver remissão depois do parto ou da interrupção da gravidez. Outros tratamentos possíveis incluem anticorpo antitímocito, corticosteroides ou agentes imunossupressores. As infecções devem ser

tratadas de modo agressivo com antibióticos apropriados, embora a maioria dos especialistas não recomende o uso profilático de antibióticos.

▶ Prognóstico

Em geral, a gravidez não afeta o prognóstico da anemia aplásica. O prognóstico depende do grau de celularidade da medula óssea e da idade da paciente.

4. Anemia hemolítica induzida por fármacos



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Anemia com evidências de hemólise

▶ Patogênese

A anemia hemolítica induzida por fármacos habitualmente ocorre em consequência de lesão imunológica dos eritrócitos mediada por fármacos. Por exemplo, um fármaco pode atuar como hapteno com uma proteína eritrocitária ao qual se liga um anticorpo antifármaco. A hemólise ocorre como resultado da resposta imune subsequente. Muitos fármacos utilizados durante a gravidez podem ter esse efeito, incluindo cefalosporinas, paracetamol e eritromicina.

Em mulheres afro-americanas, a anemia hemolítica induzida por fármacos tem maior tendência a ser causada por lesão oxidativa induzida por fármaco do que por um mecanismo imune farmacologicamente mediado. O defeito enzimático eritrocitário congênito mais comum que causa essa condição é a **deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)**. Esse distúrbio ligado ao cromossomo X produz um estado heterozigoto em 10 a 15% das mulheres afro-americanas, porém a atividade da enzima é variável, devido à inativação aleatória do cromossomo X.

A diminuição da atividade G6PD em um terço das pacientes no terceiro trimestre causa aumento do risco de episódios hemolíticos. Foram identificadas mais de 40 substâncias tóxicas em pessoas suscetíveis, incluindo sulfonamidas, nitrofuranos, anti-piréticos, alguns analgésicos, sulfonas, análogos da vitamina K, feijão fava não cozido, alguns agentes antimaláricos, naftaleno e ácido nalidíxico. Os exames laboratoriais específicos para identificar indivíduos suscetíveis incluem o teste de estabilidade da glutatona e o teste de redução do corante azul de cresil.

▶ Achados clínicos

A contagem e a morfologia dos eritrócitos estão normais até que ocorra hemólise. Os níveis de anemia são variáveis, dependendo do grau de hemólise. A hemólise pode ser diagnosticada com base no exame do sangue periférico, que pode revelar a presença de esferócitos, eliptócitos, esquistócitos ou células em capacete (eritrócitos fragmentados). A presença de níveis elevados de lactato desidrogenase (LHD) também é usada para diagnosticar a hemólise. Pacientes com anemia hemolítica também demonstram um aumento na contagem de reticulócitos.

► Complicações

A exposição do feto com deficiência de G6PD a substâncias oxidantes (p. ex., sulfonamidas) ingeridas pela mãe pode provocar hemólise fetal, hidropsia fetal e morte do feto.

► Tratamento

O manejo consiste em interrupção imediata de qualquer medicação suspeita, tratamento da doença intercorrente e transfusões de sangue quando necessárias.

DOENÇA FALCIFORME



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A hemoglobina anormal (hemoglobina S) leva ao afoiçamento dos eritrócitos no contexto de uma diminuição da tensão de oxigênio.
- A eletroforese da hemoglobina revela a hemoglobina S.
- A gravidez em mulheres com doença falciforme está associada a um risco aumentado de complicações obstétricas.

► Patogênese

A hemoglobina falciforme (hemoglobina S) resulta de uma substituição genética de ácido glutâmico por valina no códon 6 das cadeias de β -globina. A diminuição da tensão de oxigênio faz a hemoglobina S formar polímeros insolúveis em filamentos curvilíneos. Esses polímeros deformam a estrutura bicôncava normal do eritrócito. O processo é reversível, porém acaba resultando em lesão da membrana celular e afoiçamento permanente.

Pacientes homozigotos para o gene da hemoglobina S apresentam **anemia falciforme (doença SS)**, enquanto os indivíduos heterozigotos exibem o **traço falciforme**. Cerca de 8 a 10% dos afro-americanos são portadores do traço falciforme, enquanto aproximadamente um em 500 tem anemia falciforme.

Existem outras síndromes falciformes quando o gene da hemoglobina S é herdado juntamente com o gene para outra hemoglobina anormal, como a hemoglobina C ou talassemia. A hemoglobina C, também causada por uma mutação nas cadeias de β -globina, é menos solúvel do que a hemoglobina A normal e tem propensão a formar cristais hexagonais. As mulheres heterozigotas para os genes S e C apresentam **doença da hemoglobina SC**. As taxas de mortalidade materna alcançam 2 a 3%. A doença da hemoglobina SC está particularmente associada à embolização de gordura necrótica e medula óssea celular, com consequente insuficiência respiratória. Sintomas neurológicos decorrentes de embolia gordurosa tem sido relatados na doença falciforme.

Na **doença da hemoglobina S/beta-talassemia**, a paciente é heterozigota para a hemoglobina S e a beta-talassemia. A gravidade das complicações durante a gravidez está relacionada com as concentrações de hemoglobina S nessa doença particular.

A doença falciforme caracteriza-se por anemia hemolítica crônica e crises intermitentes de frequência e gravidade variáveis. Embora as mulheres com traço falciforme não sejam anêmicas e habitualmente sejam assintomáticas, elas correm risco aumentado de desenvolver infecções do trato urinário durante a gravidez e estão sob maior risco de pré-eclâmpsia. Além disso, os eritrócitos tendem a sofrer afoiçamento quando a tensão de oxigênio é significativamente reduzida.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Anemia crônica — a anemia crônica é resultante da redução do tempo de sobrevivência dos eritrócitos homozigotos para a hemoglobina S, devido à ocorrência de traumatismo na circulação e hemólise intravascular ou à fagocitose por células reticuloendoteliais no baço e no fígado.

2. Afoiçamento dos eritrócitos — o afoiçamento intravascular resulta em oclusão vascular e infarto. Os pequenos vasos sanguíneos que irrigam diversos órgãos e tecidos podem ser parcial ou totalmente obstruídos pelos eritrócitos falciformes, resultando em isquemia, dor, necrose e lesão orgânica.

3. Crises — ocorrem crises de frequência e gravidade variáveis. As **crises dolorosas** acometem os ossos e as articulações. Em geral, são precipitadas por desidratação, acidose ou infecção. A **crise aplásica** caracteriza-se por anemia de instalação rápida. O nível de hemoglobina pode estar tão baixo quanto 2-3 g/dL, devido à interrupção da produção de eritrócitos. A crise de **sequestro esplênico agudo** está associada a anemia grave e choque hipovolêmico, em consequência da súbita retenção maciça de eritrócitos dentro dos sinusoides esplênicos.

4. Outras manifestações — outras manifestações incluem aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas; pneumonia bacteriana e infarto pulmonar; lesão do miocárdio e cardiomegalia; e anormalidades renais anatômicas e funcionais, na forma de nefropatia falciforme ou necrose renal papilar, resultando em hematúria. As manifestações do sistema nervoso central consistem em cefaleia, convulsões, hemorragia ou trombose (devido à oclusão vascular). As anormalidades oftalmológicas incluem lesão anóxica da retina, descolamento da retina, hemorragias do vítreo e retinopatia proliferativa. Podem ocorrer hepatoesplenomegalia ou colelitíase.

B. Achados laboratoriais

O rastreamento para hemoglobina anormal é obrigatório na população em risco. A eletroforese da hemoglobina confirma o diagnóstico e pode diferenciar os estados homozigotos dos heterozigotos.

► Complicações

A anemia falciforme está associada a graves riscos para a mãe e para o feto. As mulheres grávidas com doença falciforme apresentam taxas aumentadas de morbidade e mortalidade maternas, devido às anemias hemolíticas e por deficiência de ácido fólico,

crises frequentes, complicações pulmonares, insuficiência cardíaca congestiva, infecção e pré-eclâmpsia eclâmpsia. Entretanto, é animador constatar que a mortalidade materna diminuiu para 1% desde 1972. Observa-se uma incidência aumentada de perda fetal precoce, natimortos, parto prematuro e restrição do crescimento fetal. O curso da gravidez geralmente é mais benigno em mulheres com doença da hemoglobina SC do que naquelas com doença falciforme.

► Tratamento

O aconselhamento pré-concepcional é essencial em mulheres com doença falciforme, a fim de otimizar a saúde da paciente antes de engravidar. Muitas mulheres com doença falciforme são tratadas com hidroxiureia. O uso da hidroxiureia durante a gravidez tem sido associado a malformações estruturais do feto em animais e foi pouco estudado nos seres humanos. Por conseguinte, esse fármaco deve ser interrompido antes da concepção. A avaliação da saúde pré-concepcional inclui um ecocardiograma materno para avaliar a fração de ejeção e procurar sinais de hipertensão pulmonar. A tipagem e o rastreamento também devem ser efetuados à procura de qualquer sinal de aloimunização. Muitas mulheres com doença falciforme apresentam história de múltiplas transfusões de sangue, com consequente risco de desenvolvimento de aloanticorpos passíveis de afetar o feto.

Além disso, o aconselhamento genético antes da concepção ou pré-natal é de suma importância. Se ambos os genitores tiverem o gene para a hemoglobina S, os filhos têm uma probabilidade de uma em quatro de apresentar anemia falciforme. Se for estabelecido que o feto está sob o risco de hemoglobinopatia, a obtenção de uma amostra das vilosidades coriônicas ou a amniocentese podem diagnosticar esses distúrbios no feto. O diagnóstico genético pré-implantacional, utilizando a análise do DNA de um único blastômero antes da fertilização *in vitro*, possibilitou a transferência bem-sucedida de embriões não acometidos.

É necessária uma assistência pré-natal ótima, incluindo prevenção ou rápido tratamento das complicações, para aumentar a probabilidade de um resultado favorável. Foi constatado que a vacina antipneumocócica polivalente reduz a incidência de infecção pneumocócica em adultos com doença falciforme, de modo que o seu uso é altamente recomendado. Essa vacina não é contraindicada na gravidez. De forma semelhante, deve-se administrar anualmente a vacina antigripal. O uso de ácido fólico, na dose de 1 mg/dia, evita a anemia megaloblástica, que pode resultar da hematopoiese intensa. Ultrassonografias seriadas são essenciais para avaliar o crescimento fetal. A testagem pré-parto deve começar com 32 a 34 semanas de gestação. É importante realizar uma monitoração cuidadosa da bacteriúria assintomática e demonstração de cura para prevenir a pielonefrite. Pode-se administrar anestesia regional com segurança nas pacientes com doença falciforme enquanto estão em trabalho de parto.

Quanto ao manejo das crises, os fatores predisponentes mais comuns — infecção, desidratação e hipoxia — devem ser avaliados e tratados. O tratamento sintomático das crises dolorosas consiste em líquidos IV, suplementação de oxigênio e analgésicos adequados (p. ex., morfina). A pneumonia bacteriana ou a pielonefrite devem ser tratadas vigorosamente com antibióticos IV. A pneumonia estreptocócica é uma complicação comum e grave.

Em todos os casos, deve-se manter uma oxigenação adequada com máscara facial quando necessário.

A concentração de hemoglobina S deve permanecer abaixo de 50% da hemoglobina total para evitar a ocorrência de crises. Deve-se considerar a transfusão de sangue nos casos de queda do hematócrito para menos de 25%; todavia, essa decisão deve ser orientada pela história individual da paciente e seu estado durante a gravidez. As considerações importantes incluem crises repetidas, sintomas de taquicardia, palpitações, dispneia ou fadiga, e evidências de crescimento intrauterino inadequado ou restrito.

Ensaio clínico controlado randomizados demonstraram que a administração de hipertransfusão ou exsanguineotransfusão profilática não é necessária para evitar as complicações maternas e fetais, exceto em circunstâncias bem definidas. A transfusão está associada a um risco de reação alérgica, reação hemolítica tardia, isoimunização e transmissão de infecção.

O transplante de medula óssea tem sido limitado pelas complicações de infecção e doença de enxerto *versus* hospedeiro, porém é promissor como solução potencial de longo prazo para a anemia falciforme. A terapia *in utero* com células-tronco apresentando hemoglobina normal representa um futuro tratamento potencial para o feto acometido.

TALASSEMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- As talassemias são distúrbios geneticamente determinados, com redução da síntese de uma ou mais cadeias de globina estruturalmente normais da hemoglobina.
- A talassemia está associada a graus variáveis de anemia, dependendo do tipo e do número de cadeias de globina que estão reduzidas ou ausentes.

► Patogênese

A talassemia é encontrada no mundo inteiro, porém concentra-se nas regiões do litoral do Mediterrâneo, na África Central e em partes da Ásia. A alta incidência observada nessas regiões pode representar um polimorfismo balanceado, devido a uma vantagem heterozigota.

Todas as talassemias são herdadas como traço autossômico recessivo. Os dois principais grupos são alfa e beta-talassemias, ambos afetam a síntese de hemoglobina A, que contém duas cadeias α e duas cadeias β . A gravidade da anemia varia de acordo com o tipo de anormalidade da hemoglobina.

A alfa-talassemia é causada pela produção deficiente de cadeias de α -globina, resultando em um excesso relativo de cadeias de β -globina. Na beta-talassemia, a síntese de cadeias β da hemoglobina está deficiente, enquanto as cadeias α são produzidas normalmente. Em ambos os casos, a síntese desequilibrada resulta em um excesso relativo da cadeia que é produzida normalmente. As cadeias normais de globina formam tetrâmeros, que precipitam dentro dos precursores eritrocitários na medula óssea, resultando em eritropoiese ineficaz, sequestro e destruição

dos eritrócitos e anemia hipocrômica. As formas mais graves desse distúrbio podem causar morte intrauterina ou durante a infância. Uma pessoa heterozigota ou portadora de traço talasêmico pode ser assintomática.

► Achados clínicos

A. Alfa-talassemia

Normalmente, a paciente tem quatro genes de α -globina funcionais. A gravidade da doença na alfa-talassemia varia, dependendo do número de genes ausentes ou mutantes.

1. O traço de alfa-talassemia-2 é observado quando há ausência de um dos quatro genes. Essas pacientes não são anêmicas, não apresentam eritrócitos microcíticos, eletroforese de hemoglobina é normal.
2. O traço de alfa-talassemia-1 ou alfa-talassemia menor é observado quando dois dos quatro genes estão ausentes. Essas pacientes podem apresentar anemia leve com eritrócitos microcíticos, porém a eletroforese da hemoglobina é normal.
3. A doença da hemoglobina H (β_4) resulta da deleção de três dos quatro genes de α -globina. Em pacientes com essa doença, ocorre produção de alguma hemoglobina A normal ($\alpha_2\beta_2$), devido à presença de um dos genes de α -globina, porém o excesso de alterações da β -globina também causa a formação de hemoglobina H (β_4). Ocorre anemia de grau variável, que é habitualmente agravada durante a gravidez. A eletroforese da hemoglobina revela 5 a 30% de hemoglobina H.
4. A hemoglobina de Barts é observada quando há perda de todos os quatro genes da β -globina. Essa condição não é compatível com a vida extrauterina. Está associada a hidropisia fetal e à morte fetal intrauterina.

A hemoglobina H materna geralmente é diagnosticada antes da gravidez. O traço de alfa-talassemia-2 e a alfa-talassemia menor podem não ser diagnosticados antes da gravidez e são importantes, visto que, se o pai for portador de talassemia ou de outra hemoglobinopatia, o feto corre risco de doença significativa. Se houver risco de talassemia para o feto, pode-se estabelecer o diagnóstico pré-natal por meio do teste de DNA de células fetais obtidas por amniocentese ou amostra de vilosidades coriônicas. O diagnóstico genético pré-implacional também está disponível para casais que estão efetuando uma fertilização *in vitro* mas que correm risco de ter um feto com alfa-talassemia grave.

B. Beta-talassemia

A beta-talassemia resulta de uma redução na produção de cadeias de β -globina. A **beta-talassemia maior** corresponde ao estado homozigoto, caracterizado por pouca ou nenhuma produção de cadeias β . Ao nascimento, o neonato é habitualmente assintomático, visto que a hemoglobina F ($\alpha_2\gamma_2$) fetal não contém nenhuma cadeia de β -globina. Entretanto, essa proteção desaparece ao nascimento, quando termina a produção de hemoglobina fetal. Com cerca de 1 ano de vida, a criança com produção deficiente de β -globina normalmente começa a demonstrar sinais de talassemia (anemia, hepatoesplenomegalia) e necessita de transfusões sanguíneas frequentes. Os indivíduos afetados

muitas vezes ou morrem na adolescência ou no início da terceira década de vida, devido à insuficiência cardíaca congestiva, que com frequência está relacionada com hemossiderose miocárdica e insuficiência hepática. Todavia, a melhora do tratamento com transfusão e quelação do ferro levou a uma melhora da sobrevida global e até mesmo a gestações bem-sucedidas em mulheres com beta-talassemia maior.

A **beta-talassemia menor**, que representa o estado heterozigoto, é frequentemente diagnosticada apenas quando a paciente não responde à terapia com ferro ou dá à luz a um bebê com doença homozigota. Em geral, essas pacientes apresentam anemia microcítica hipocrômica leve a moderada, com contagem aumentada de eritrócitos, concentrações elevadas de hemoglobina A₂ ($\alpha_2\delta_2$), níveis séricos elevados de ferro e saturação de ferro mais de 20%, embora a eletroforese de hemoglobina possa perder uma pequena porcentagem de pacientes com beta-talassemia menor.

Os casos suspeitos de talassemia em adultos são diagnosticados por eletroforese de hemoglobina. À semelhança da alfa-talassemia, é possível estabelecer um diagnóstico pré-natal da beta-talassemia. A hibridização molecular determina o número de genes estruturais intactos de α -globina nas células fetais obtidas por amniocentese. O diagnóstico genético pré-implacional possibilita a transferência de embriões não afetados após fertilização *in vitro*.

LINFOMA E LEUCEMIA

1. Linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin (anteriormente conhecido como doença de Hodgkin) constitui o linfoma mais comum que acomete mulheres em idade reprodutiva. Mesmo assim, sua ocorrência é incomum durante a gravidez, acometendo apenas cerca de uma em 6.000 gestações.

► Achados clínicos

As pacientes podem ser assintomáticas ou apresentar febre, perda de peso e prurido. O achado mais comum consiste em linfadenopatia periférica. A avaliação histológica dos linfonodos acometidos estabelece o diagnóstico.

O estadiamento cuidadoso é essencial antes de iniciar o tratamento com radioterapia ou quimioterapia. As modificações nas modalidades de estadiamento-padrão, como o uso de ressonância magnética nuclear (RMN), podem possibilitar um estadiamento adequado durante a gravidez. Contudo, alguns procedimentos, como a laparotomia de estadiamento, depois do primeiro trimestre impõem riscos para a gravidez.

► Complicações

As complicações associadas ao linfoma de Hodgkin durante a gravidez estão relacionadas ao tratamento da doença, e não com a doença em si. A quimioterapia durante o primeiro trimestre está associada a um risco aumentado de malformação estrutural do feto. Durante o segundo e o trimestres, a quimioterapia está associada à restrição do crescimento intrauterino, parto prematuro, natimortos e consequências adversas no neurodesenvolvimento

fetal, como retardo mental e incapacidades de aprendizagem. As crianças expostas à quimioterapia *in utero* parecem correr risco aumentado de câncer.

► Tratamento

O tratamento é individualizado, com base na extensão da doença e na idade gestacional. A radioterapia constitui uma opção de tratamento efetiva se for possível minimizar a dispersão da radioterapia para o feto. A quimioterapia é relativamente segura em uma fase mais avançada da gestação, porém deve ser evitada no primeiro trimestre, se a situação clínica permitir. A interrupção da gravidez constitui uma alternativa se o linfoma de Hodgkin for diagnosticado no início da gestação. Embora a gravidez em si não pareça afetar de modo adverso o linfoma, a interrupção da gestação possibilita a radioterapia e a quimioterapia agressivas que são com frequência necessárias. Por outro lado, se o diagnóstico for estabelecido em uma fase avançada da gestação, e a paciente for assintomática, pode ser razoável adiar o tratamento até que a maturidade pulmonar do feto seja estabelecida.

As mulheres com linfoma de Hodgkin são extremamente suscetíveis à infecção e à sepse. As sequelas do tratamento incluem pneumonite por radioterapia, causando doença pulmonar restritiva, pericardite causando a insuficiência cardíaca congestiva, hipotireoidismo e insuficiência ovariana. Tendo em vista que 85% das recidivas no linfoma de Hodgkin ocorrem dentro de 2 anos, geralmente aceita-se que a gravidez deva ser adiada por 2 anos depois da remissão. Observa-se um acentuado aumento no risco de segundas neoplasias, particularmente leucemia.

2. Linfoma não Hodgkin

Até recentemente, os linfomas não Hodgkin eram raramente encontrados durante a gravidez. Entretanto, como 5 a 10% dos indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) desenvolvem um linfoma, a incidência de linfomas não Hodgkin está aumentando. À semelhança do linfoma de Hodgkin, é essencial efetuar um estadiamento extenso. O tratamento com radioterapia está indicado para doença localizada, enquanto a quimioterapia é utilizada para a doença mais extensa. Os cuidados da paciente grávida com linfoma requerem uma abordagem multidisciplinar com obstetras-ginecologistas, oncologistas hematológicos, perinatologistas e neonatologistas. Com tratamento cuidadoso, os fetos de mulheres acometidas parecem tolerar bem o tratamento do linfoma.

3. Leucemia

As leucemias são proliferações malignas de células do sistema hematopoético. As leucemias agudas originam-se de células progenitoras primitivas da linhagem mieloide (**leucemia mieloide aguda [LMA]**) ou da linhagem linfocítica (**leucemia linfóide aguda [LLA]**). As leucemias crônicas também derivam de células mielóides (**leucemia mieloide crônica [LMC]**) ou de células linfocíticas (**leucemia linfóide crônica [LLC]**). Todas as leucemias são raras antes dos 40 anos de idade, com a exceção da LLA, uma doença infantil com idade mediana de 10 anos por ocasião do diagnóstico.

► Achados clínicos

Com frequência os indivíduos afetados apresentam sintomas de anemia (fadiga, fraqueza), trombocitopenia (sangramento, hematomas) ou neutropenia (infecção), que são causados pela substituição das células hematopoéticas normais por células leucêmicas na medula óssea. A contagem de leucócitos no soro pode estar baixa, normal ou extremamente elevada. O diagnóstico é estabelecido com base na avaliação citoquímica, genética e imunoquímica das células de uma biópsia ou aspirado de medula óssea.

► Tratamento

O tratamento da leucemia aguda baseia-se na instituição imediata da quimioterapia. Por exemplo, a sobrevida mediana de pacientes com LMA sem tratamento é de três meses ou menos. A exposição à quimioterapia durante a organogênese causa frequentemente morte fetal. Entretanto, a maioria dos especialistas considera a quimioterapia segura no segundo e no terceiro trimestres. Um período de pancitopenia que ocorre após a quimioterapia pode ser complicado por infecção e hemorragia. Com frequência, as pacientes necessitam de transfusões de hemácias e plaquetas, bem como antibióticos.

A leucemia aguda durante a gravidez está associada a parto prematuro, restrição do crescimento fetal e à perda fetal; todavia, esses achados devem-se mais provavelmente à quimioterapia e suas complicações, do que à leucemia em si.

DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS

Embora os distúrbios hemorrágicos (p. ex., púrpura trombocitopênica imune [PTI], coagulação intravascular disseminada, anticoagulantes circulantes) não sejam comuns durante a gravidez, essas condições podem acarretar riscos significativos para a mãe e para o feto.

1. Trombocitopenia gestacional

A trombocitopenia incidental da gravidez, também denominada *trombocitopenia gestacional*, afeta 5% das gestações. Caracteriza-se por trombocitopenia leve assintomática, com contagem de plaquetas habitualmente superior a 70.000/ μ L. Em geral, ocorre tardiamente na gravidez e sofre resolução espontânea após o parto. A trombocitopenia gestacional não está associada à trombocitopenia fetal. Sua etiologia não está bem esclarecida, porém alguns especialistas suspeitam que a trombocitopenia gestacional represente uma forma muito leve de PTI. São isolados anticorpos antiplaquetários de pacientes de ambos os grupos, de modo que sua presença não auxilia no estabelecimento do diagnóstico. O manejo obstétrico de rotina é apropriado.

2. Púrpura trombocitopênica imune

Na PTI, também denominada **púrpura trombocitopênica idiopática**, a destruição das plaquetas é secundária a um anticorpo antiplaquetário de imunoglobulina (Ig) G circulante, que atravessa a placenta e pode afetar as plaquetas fetais.

► Achados clínicos

O quadro clínico materno varia desde casos assintomáticos até hematomas discretos ou petéquias, sangramento de mucosas ou hemorragia intracraniana raramente fatal. A esplenomegalia pode estar presente. Na circulação periférica, a contagem plaquetária situa-se, com frequência, entre 80.000 e 160.000/ μL , mas pode ser mais baixa. O aspirado de medula óssea revela hiperplasia dos megacariócitos, embora esse teste raramente esteja indicado. O diagnóstico pode ser estabelecido quando a avaliação laboratorial demonstra a presença de trombocitopenia isolada, com exclusão de outras causas, como trombocitopenia induzida por fármacos ou relacionada ao HIV. O teste para anticorpos antiplaquetários não é diagnóstico.

► Complicações

Como os anticorpos IgG antiplaquetários maternos atravessam a placenta, o feto corre risco de trombocitopenia grave. Felizmente, apenas cerca de 10% dos lactentes nascidos de mães com PTI apresentam contagens de plaquetas inferiores a 50.000/ μL por ocasião do nascimento. A identificação antenatal de fetos gravemente afetados demonstrou ser difícil. As contagens de plaquetas maternas e fetais não exibem uma boa correlação, assim como os níveis de anticorpos antiplaquetários maternos e níveis plaquetários fetais. Tendo em vista a baixa incidência de trombocitopenia neonatal grave e morbidade, a maioria dos especialistas não recomenda a determinação direta das plaquetas fetais em amostra de couro cabeludo do feto ou amostra de sangue do cordão umbilical.

► Tratamento

O manejo-padrão consiste em iniciar o tratamento quando a contagem de plaquetas cai para menos de 30.000 a 50.000/ μL , embora só ocorra sangramento significativo quando os níveis de plaquetas alcançam menos de 10.000/ μL . Os glicocorticoides suprimem a atividade fagocítica no sistema de monócitos-macrófagos do baço, aumentando as contagens de plaquetas em cerca de dois terços das pacientes. As pacientes refratárias à terapia com esteroides são candidatas à infusão de imunoglobulina, que tem sido de grande benefício para a maioria das pacientes que não responde à terapia com glicocorticoides. A esplenectomia é habitualmente reservada para pacientes refratárias à prednisona e à imunoglobulina IV. Os agentes imunossupressores devem ser usados com muita cautela e somente em casos extraordinários de PTI na gravidez. A transfusão de plaquetas e de sangue total pode ser necessária para repor as perdas em consequência da hemorragia aguda ou para normalizar as baixas contagens de plaquetas no perioperatório (inferior a 50.000/ mL).

TROMBOEMBOLIA

► Patogênese

A tromboembolia venosa (TEV) acomete cerca de 1 em 1.000 gestações. A gravidez e o puerpério são períodos de risco aumentado desses eventos, visto que constituem estados de hipercoagulabilidade. Com efeito, estão presentes todos os três componentes da tríade de Virchow (estase circulatória, lesão

vascular e hipercoagulabilidade do sangue). O aumento da capacidade venosa durante a gravidez, somado à compressão de grandes veias pelo útero grávido, provoca estase venosa. A lesão endotelial ocorre no parto e é mais extensa após cesariana, contribuindo para o risco aumentado de TEV neste período. A coagulação é favorecida durante a gravidez, devido à estimulação dos fatores da coagulação pelo estrogênio e à atividade diminuída do sistema fibrinolítico.

As trombofilias hereditárias, como a **resistência à proteína C ativada** (mais comumente devida à mutação do **fator V de Leiden**), mutação do gene da protrombina, **deficiência de antitrombina III** e **deficiência de proteína C e proteína S**, juntamente com as trombofilias adquiridas, como a **síndrome antifosfolípideo (SAF)**, emergiram como importantes fatores de risco para a TEV. Outros fatores de risco incluem TEV anterior, idade avançada, tabagismo e imobilização.

1. Tromboflebite superficial

As pacientes com trombose das veias superficiais do sistema da safena apresentam aumento da sensibilidade, dor ou eritema ao longo de uma veia. Algumas vezes, verifica-se a presença de um cordão palpável. Devido à possibilidade de trombose venosa profunda (TVP) concomitante, a ultrassonografia com compressão é razoável para confirmar o diagnóstico de TCV e excluir TVP. O tratamento consiste em meias compressivas, deambulação, elevação das pernas, calor local e analgésicos. É importante assinalar que a veia femoral superficial pertence ao sistema venoso profundo, apesar de seu nome. A identificação de um trombo nessa veia exige tratamento para TVP.

2. Trombose venosa profunda

Cerca de metade dos casos de TVP durante a gravidez ocorre no período anteparto, e metade, no pós-parto. Práticas clínicas prévias que contribuíam para a trombose, como repouso no leito prolongado no pós-parto, é provável que tenham elevado falsamente o risco de TVP no puerpério. Mais de 80% dos casos de TVP na gravidez ocorrem no membro inferior esquerdo, ao invés do direito, um achado atribuído à compressão da veia ilíaca esquerda pela artéria ilíaca direita quando emerge da aorta.

► Achados clínicos

A apresentação da TVP é variável, porém com frequência inclui hipersensibilidade dos membros, edema, alterações da cor e cordão palpável. Pode haver o **sinal de Homan**, isto é, dor produzida pela dorsiflexão passiva do pé. Em certas ocasiões, o membro está pálido e frio, com diminuição dos pulsos devido ao espasmo arterial reflexo.

► Diagnóstico

A modalidade de escolha para o diagnóstico de TVP é a ultrassonografia em tempo real, utilizada com ultrassonografia duplex e com Doppler colorido. A venografia continua sendo o exame-padrão, porém foi substituída, em grande parte, por exames complementares menos invasivos. A RMN é efetuada quando existe uma

forte suspeita clínica de trombo não detectado pela ultrassonografia, ou se os resultados da ultrassonografia forem equivocados. Na RMN, pode-se avaliar a anatomia acima do ligamento inguinal, assim como o fluxo sanguíneo pélvico.

► Tratamento

Anticoagulação, repouso no leito e analgesia são os principais tratamentos da TVP. A deambulação com meias elásticas compressivas começa após a resolução de todos os sintomas, comumente em 7 a 10 dias. As pacientes são inicialmente anticoaguladas com heparina não fracionada ou com heparina de baixo peso molecular. A **heparina de baixo peso molecular** tem uma meia-vida mais longa e maior biodisponibilidade, de modo que sua administração é mais fácil, e a resposta anticoagulante, mais previsível. A heparina de baixo peso molecular está associada a menos problemas hemorrágicos do que a heparina não fracionada e não necessita de monitoração laboratorial. No período pós-parto, a paciente pode então efetuar a transição para a varfarina. Devido à ocorrência de embriopatia e hemorragia fetal, a varfarina está contraindicada durante a gravidez. A TVP anteparto é tratada com anticoagulação até o final da gestação e, em seguida, por 6 a 12 semanas no pós-parto, com um total de pelo menos 3 a 6 meses de terapia. A TVP que ocorre no pós-parto deve ser tratado com anticoagulação durante 3 a 6 meses.

3. Embolia pulmonar

A embolia pulmonar é responsável por cerca de 20% das mortes maternas nos EUA. Sua prevalência anteparto e pós-parto é aproximadamente igual, embora a embolia pulmonar pós-parto esteja associada a uma maior taxa de mortalidade. A embolização pulmonar é frequentemente precedida de evidências clínicas de TVP. Entretanto, tendo em vista a prevalência de trombose que se origina nas veias ilíacas durante a gravidez, a TVP antecedente muitas vezes não é clinicamente manifesta.

► Prevenção

Deve-se considerar anticoagulação profilática para mulheres com alto risco de tromboembolismo durante a gravidez. As mulheres com trombofilias hereditárias que conferem alto risco de trombose durante a gravidez, como deficiência de antitrombina III, homozigose para a mutação do fator V de Leiden, ou mutação do gene da protrombina ou heterozigose composta para o fator V de Leiden e mutações do gene da protrombina, devem ser anticoaguladas durante a gravidez, independentemente de terem história prévia de tromboembolismo. As mulheres com trombofilias de menor risco, como deficiência de proteína C ou S e heterozigose para a mutação do gene da protrombina (G20210A) ou mutação do fator V de Leiden, e história de tromboembolismo também devem receber anticoagulação durante a gravidez. As mulheres com TEV prévio, relacionado a um fator de risco temporário (p. ex., imobilização prolongada após lesão) não necessitam de anticoagulação durante a gravidez. Entretanto, para mulheres com evento tromboembólico anterior relacionado à gravidez ou a contraceptivos contendo estrogênio, porém sem trombofilia, pode-se considerar uma anticoagulação durante a gravidez. Nesse subgrupo de mulheres, o American College of Obstetricians and

Gynecologists indica que vigilância sem anticoagulação também é aceitável.

► Achados clínicos

O sintoma de apresentação mais comum da embolia pulmonar é a dispneia, seguida de dor torácica pleurítica, apreensão, tosse, síncope e hemoptise. Os sinais associados incluem taquipneia e taquicardia.

► Diagnóstico

A avaliação inicial dos sintomas associados à embolia pulmonar consiste habitualmente em gasometria arterial, radiografia de tórax e eletrocardiograma. A cintilografia de ventilação-perfusão pode ser utilizada para avaliar a presença de defeitos de perfusão e desequilíbrios de ventilação que possam sugerir a ocorrência de embolia pulmonar. Esse exame está associado a uma exposição insignificante do feto à radioterapia. As cintilografias de alta probabilidade indicam embolia pulmonar em 88% dos casos. Em contrapartida, em pacientes com cintilografias normais ou quase normais, foi detectada a presença de embolia pulmonar por angiografia em apenas 4% dos casos. Entretanto, a utilidade dessa modalidade é limitada pelo fato de que a maioria dos resultados é relatada como cintilografias de probabilidade intermediária ou baixa, isto é, categorias que não têm muito valor diagnóstico. Em virtude dessas limitações, a angiografia pulmonar com tomografia computadorizada helicoidal (TC) emergiu como modalidade não invasiva, útil para a detecção de embolia pulmonar, embora seja limitada na detecção de pequenos êmbolos. O cateterismo da artéria pulmonar com angiografia continua sendo o padrão-ouro, porém é utilizado com menos frequência, por ser um procedimento invasivo.

► Tratamento

O tratamento da embolia pulmonar consiste em anticoagulação. É necessário seguir diretrizes, como as publicadas pelo American College of Chest Physicians (2004). Os fatores que influenciam a escolha do anticoagulante (heparina vs. varfarina [Coumadin]) são os mesmos que aqueles considerados para TVP. Durante a gravidez, a terapia de primeira linha consiste em heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular com dose ajustada. A anticoagulação terapêutica deve ser mantida durante pelo menos 4 a 6 meses para evitar recorrência. Pode ser necessário o uso de filtro na veia cava caso ocorra embolização recorrente apesar da anticoagulação.

TROMBOFLEBITE PÉLVICA SÉPTICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A tromboflebite pélvica séptica é a trombose das veias pélvicas devido à infecção.
- Está associada à dor abdominal e à febre alta.
- A TC ou a RMN podem confirmar o diagnóstico.

► Patogênese

A tromboflebite pélvica séptica é a trombose das veias pélvicas devido à ocorrência de infecção. O fator de risco mais importante é a cesariana, particularmente quando complicada por infecção. Com efeito, quase 90% dos casos ocorrem após parto por cesariana. A incidência global é baixa, acometendo apenas aproximadamente uma a cada 2.000 gestações.

A infecção pélvica causa infecção da parede vascular e lesão da íntima. Ocorre trombogênese no local de lesão da íntima. Em seguida, o coágulo é invadido por microrganismos. Então, ocorre supuração, liquefação, fragmentação e, por fim, embolização séptica.

Tanto as veias uterinas quanto as veias ovarianas podem ser acometidas, assim como a veia ilíaca comum, a veia hipogástrica, e as veias vaginais e a veia cava inferior. A veia ovariana constitui o local mais comum de trombose séptica (40% dos casos). Os sintomas podem surgir dentro de apenas 2 a 3 dias após o parto ou, tardiamente, seis semanas depois.

► Achados clínicos

Deve-se suspeitar dessa condição quando houver febre persistente no puerpério, apesar do tratamento antibiótico adequado para microrganismos aeróbios e anaeróbios, na ausência de outra causa detectável de febre. A dor abdominal e o desconforto nas costas constituem sintomas de apresentação comuns. Em 90% dos casos, observa-se uma curva térmica em "paliçada" (febre "héctica"), com amplas oscilações, de uma temperatura normal até 41°C. Taquicardia e taquipneia podem estar presentes. Em geral, ocorre leucocitose. As hemoculturas de amostras obtidas durante picos de febre fornecem resultados positivos em mais de 35% dos casos.

Com frequência, o exame pélvico é compatível com um exame pós-parto normal, razão pela qual não tem utilidade para o diagnóstico nessa condição. Todavia, em cerca de 30% dos casos, veias trombosadas endurecidas, hipersensíveis e semelhantes a cordões podem ser palpadas nos fórnices vaginais ou em uma ou ambas as áreas parametriaes. Pode-se observar um pico febril depois do exame, devido à perturbação das veias pélvicas infectadas; essa alteração pode ser considerada uma indicação diagnóstica de tromboflebite pélvica séptica. A radiografia de tórax com frequência revela sinais de múltiplos êmbolos sépticos pequenos. A TC ou a RMN podem ajudar no diagnóstico de trombose da veia pélvica e eliminar outras causas pélvicas, como abscesso.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui pielonefrite, meningite, lúpus eritematoso sistêmico, tuberculose, malária, febre tifoide, crise falciforme, apendicite e torção dos anexos.

► Complicações

As complicações graves associadas a essa condição consistem em embolia pulmonar séptica, extensão do coágulo venoso na pelve, trombose da veia renal, obstrução ureteral e morte.

► Tratamento

A base do tratamento consiste em anticoagulação com heparina e antibióticos de amplo espectro (incluindo cobertura para anaeróbios e enterobactérias comuns). Dentro de 48 a 72 horas após o início do tratamento com heparina, a febre deve regredir. Em geral, o tratamento é continuado de modo empírico durante 7 a 10 dias, embora a duração ótima do tratamento não esteja bem definida.

Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, et al. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001;97:753-759. PMID: 11339929.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Inherited Thrombophilia in Pregnancy*. ACOG Practice Bulletin No. 113. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2010.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Thromboembolism in Pregnancy*. ACOG Practice Bulletin No. 19. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.

Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: A final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173-177. PMID: 11779294.

Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):627S. PMID: 15383488.

Bazzan M, Donvito V. Low-molecular-weight heparin during pregnancy. *Thromb Res* 2001;101:V175-V186. PMID: 11342097.

Burlingame J, McGaraghan A, Kilpatrick S et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancies affected by von Willebrand disease type 2. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:229-230. PMID: 11174508.

Burns MM. Emerging concepts in the diagnosis and management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2000;10:59-68. PMID: 10947915.

Burrows RF. Platelet disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:115-119. PMID: 11315863.

Choi JW, Pai SH. Change in erythropoiesis with gestational age during pregnancy. *Ann Hematol* 2001;80:26-31. PMID: 11233772.

Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:374-380. PMID: 10666427.

Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med* 2000;342:424-425. PMID: 10666435.

Haram K, Nilsen ST, Ulvik RJ. Iron supplementation in pregnancy—evidence and controversies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:683-688. PMID: 11531608.

Murphy M, Wallington TB, Kelsey P, et al; for the British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001;113:24-31. PMID: 11328275.

Naylor CS, Steele L, Hsi R, et al. Cefotetan-induced hemolysis associated with antibiotic prophylaxis for cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1427-1428. PMID: 10871495.

Nizzi FA Jr, Mues G. Hemorrhagic problems in obstetrics, exclusive of disseminated intravascular coagulation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:1171-1182. PMID: 11005040.

- Pejovic T, Schwartz PE. Leukemias. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:866–878. PMID: 12370628.
- Rai R, Regan L. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Semin Reprod Med* 2000;18:369–377. PMID: 11355796.
- Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: Association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003;289:1130–1135. PMID: 12622583.
- Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, et al. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2004;103:1278. PMID: 15172865.
- Sermon K, Van Steirteghem A, Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis. *Lancet* 2004;363:1633. PMID: 15145631.
- Sloan NL, Jordan E, Winikoff B. Effects of iron supplementation on maternal hematologic status in pregnancy. *Am J Public Health* 2002;92:288. PMID: 11818308.

- Spina V, Aleandri V, Morini F. The impact of the factor V Leiden mutation on pregnancy. *Hum Reprod Update* 2000;6:301–306. PMID: 10874575.
- Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1127–1130. PMID: 11349177.
- Tichelli A, Socié G, Marsh J, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann Intern Med* 2002;137:164–172. PMID: 12160364.
- Xiong X, Buekens P, Alexander S, et al. Anemia during pregnancy and birth outcome: A meta-analysis. *Am J Perinatol* 2000;17:137. PMID: 11012138.

História ginecológica, exame físico e procedimentos diagnósticos

Charles Kawada, MD
Dorrih Hochner-Celnikier, MD

35

O ginecologista precisa abordar cada paciente não apenas como uma pessoa que requer intervenção médica por um problema específico presente, mas também como aquela pessoa que pode ter uma variedade de fatores que possivelmente estejam afetando sua saúde. A abordagem inicial à paciente ginecológica e os procedimentos diagnósticos gerais disponíveis para a investigação das queixas ginecológicas são apresentados aqui. Embora outros aspectos do exame clínico geral sejam deixados para outros textos, a preocupação com a saúde e o bem-estar total da paciente são imperiosos.

EXAME DE RASTREAMENTO DE SAÚDE PERIÓDICO

Hoje em dia é geralmente reconhecido, como parte da responsabilidade do médico, o aconselhamento das pacientes para se submeterem a avaliações médicas periódicas. A frequência das consultas varia de acordo com a idade e com o problema específico da paciente.

O exame de rastreamento de saúde periódico ajuda a detectar os seguintes transtornos femininos que são especificamente suscetíveis ao diagnóstico precoce e pronto tratamento: diabetes melito; infecção ou tumor do trato urinário; hipertensão; má nutrição ou obesidade; disfunção ou tumor tireoidiano; e tumor mamário, abdominal ou pélvico. Estas condições podem ser detectadas por uma revisão de sistemas, com questões específicas sobre as recentes anormalidades ou qualquer variação na função. A determinação do peso, pressão arterial e exame de urina pode revelar variações comparados com o exame prévio. O exame da glândula tireoide, mamas, abdome e pelve, incluindo um esfregaço de Papanicolaou, deve então ser realizado. O exame retal também é aconselhável e um teste convenientemente empacotado para sangue oculto (*HemmoCult*) é recomendado para pacientes com mais de 40 anos. As pacientes com uma idade avançada (mais de 50 anos) podem se submeter ao exame sérico para perfil lipídico, densitometria óssea, ultrassonografia pélvica e mamografia.

O médico deve estar preocupado com outras condições que aquelas restritamente somáticas. A menos que os problemas da paciente requeiram os serviços de um psiquiatra ou algum outro especialista, o médico deve estar preparado para atuar como um

conselheiro e trabalhar com a paciente durante um tempo mutuamente acordado quando será possível ouvir seus problemas sem pressa e dar suporte, aconselhamento e outros tipos de ajuda quando solicitado.

HISTÓRIA

Para avaliar adequadamente a paciente ginecológica, é importante estabelecer uma relação profissional durante a anamnese. A paciente precisa contar sua história para um ouvinte interessado que não expresse linguagem corporal ou expressões faciais que denotem desinteresse ou tédio. Deve-se evitar a interrupção na história da paciente, porque este ato pode obscurecer importantes pistas ou outros problemas que possam ter contribuído para as razões da consulta.

O seguinte esboço é uma variação da história médica habitual porque, na avaliação da paciente ginecológica, o problema pode muitas vezes ser esclarecido se a história for obtida na ordem seguinte.

► Identificação do problema

A. Idade

O conhecimento da idade da paciente estabelece o tom da queixa e a abordagem à paciente. Obviamente, os problemas e a sua abordagem variam em diferentes estágios na vida de uma mulher (puberdade, adolescência, idade fértil, climatério e pós-menopausa).

B. Data da última menstruação

A data do início da última menstruação (DUM) é de importante definição. Ausência de menstruação, irregularidade menstrual, sangramento errático ou outras anormalidades podem todos implicar em certos eventos que são mais facilmente diagnosticados quando a data do início da DUM é estabelecida.

C. Gravidez e paridade

O processo da tomada da história obstétrica da paciente é detalhado no Capítulo 6, mas a história reprodutiva deve ser

registrada como parte da avaliação ginecológica. Um símbolo conveniente para o registro da história reprodutiva é um código de quatro dígitos denotando o número de gestações a termo, partos prematuros, abortamentos e crianças vivas (TPAV) (p.ex., 2-1-1-3 significando 2 gestações a termo, 1 parto prematuro, 1 aborto e 3 crianças vivas).

► Queixa principal

A queixa principal geralmente é mais bem extraída perguntando “Qual tipo de problema você está sentindo?” ou “Como posso lhe ajudar”? É importante ouvir com cuidado ao modo com que a paciente responde a esta questão e permitir-lhe explicar por completo sua queixa. A paciente deve ser interrompida apenas para esclarecer certos pontos que possam estar obscuros.

► História da doença atual

Cada um dos problemas que a paciente descreve devem ser obtidos em detalhes questionando-se sobre o que exatamente é o problema, onde exatamente ele está ocorrendo, a data e o momento do início, se os sintomas estão diminuindo ou piorando, a duração dos sintomas, quando eles ocorrem e como estes sintomas estão relacionados com, ou influenciam outros eventos em sua vida. Por exemplo, o local, a duração e a intensidade da dor devem ser precisamente descritos. Obter a sensação de como a dor afeta sua vida é útil na avaliação da intensidade da dor: “A dor te impede de ficar em pé ou caminhar?”.

É importante manter contato visual com a paciente e prestar atenção a cada palavra. Não se deve basear na sofisticação da paciente como medida de seu conhecimento da anatomia e terminologia médica. É importante para o médico ajustar judiciosamente o nível da terminologia de acordo com o conhecimento e vocabulário da paciente. A comunicação com a paciente deste modo pode ajudar o clínico a obter uma história precisa e estabelecer uma relação profissional.

Além dos eventos fisiológicos e do ciclo de vida, os sintomas descritos podem estar relacionados ao início de um novo trabalho, o início de uma nova relação ou dificuldades na relação atual, um programa de exercícios, nova medicação e quaisquer mudanças emocionais na vida da paciente.

► História médica pregressa

Após o médico estar satisfeito de que todas as informações possíveis sobre a doença atual e as importantes inferências foram obtidas, a história pregressa pode ser extraída.

A. Contracepção

Dando prosseguimento à história, é importante extrair se a paciente está usando ou precisa de alguma forma de contracepção. Se ela estiver usando contracepção, seu nível de satisfação com o método escolhido deve ser determinado. Nas pacientes que tomam contraceptivos orais, a história deve descrever o fármaco e a dose, se há uma grande variação na hora do dia em que ela toma sua pílula e qualquer impacto que a pílula tem sobre outras

funções fisiológicas. Outras formas de contraceptivos hormonais, incluindo anéis vaginais, adesivos dérmicos e contraceptivos injetáveis, se tornaram disponíveis e têm em seu uso aspectos únicos. É extremamente importante fazer perguntas durante o restante da história e ajustar o exame clínico para determinar se existem quaisquer contraindicações à forma atual de contracepção da paciente.

B. Medicações e hábitos

Quaisquer medicações, prescritas ou não, que estão sendo ingeridas ou que estavam sendo ingeridas quando os sintomas iniciaram devem ser descritas. Atenção particular deve ser direcionada ao uso de hormônios, esteroides e outros componentes que provavelmente influenciam o trato reprodutivo. Preparações fitoterápicas podem não ser vistas pela paciente como medicações, assim, esta questão deve ser especificamente formulada. Além da medicação, a paciente deve ser questionada sobre o uso de drogas ilícitas. Deve-se determinar se a paciente fuma e, se sim, a quantidade e por quanto tempo. É importante determinar a quantidade de álcool ingerido, se ingerido. Esses questionamentos fornecem um tempo ideal para indicar os riscos à saúde de vários hábitos.

C. Doenças

É importante descobrir qualquer história de doenças clínicas e psiquiátricas sérias e se a hospitalização foi requerida. De particular importância, são as doenças nos principais sistemas de órgãos. É importante saber se há uma endocrinopatia principal na história da paciente. Um visível ganho ou perda de peso antes do início dos atuais sintomas da paciente deve ser detalhado. Outros importantes detalhes incluem quando ela teve seu último exame, incluindo exame pélvico e um esfregaço de Papanicolaou.

D. Cirurgias

A história cirúrgica inclui todas as operações, as datas da execução e complicações pós-operatórias e anestésias associadas.

E. Alergias

O questionamento deve prosseguir relacionando quaisquer reações alérgicas a fármacos ou a alimentos específicos. A reação produzida (p.ex., exantema, incômodo gastrointestinal) deve ser elucidada e determinada, e o tempo aproximado quando ocorreu. Qualquer teste para confirmar ou negar uma suspeita prévia deve ser registrado. A alergia a látex se tornou mais comum e grave e deve ser questionada antes da maioria dos procedimentos cirúrgicos, como extração de amostras sanguíneas, exame pélvico e aferição da pressão arterial.

F. Predisposição a sangramento e a trombose

É importante determinar se a paciente sangra excessivamente ou não em relação à cirurgia prévia ou a um trauma menor. A história de machucar ou sangrar facilmente as gengivas enquanto

escova os dentes pode ser útil neste julgamento. A paciente deve ser questionada se ela ou um de seus parentes próximos sofreu de tromboembolismo venoso (TEV). Uma história de TEV pode orientar o médico sobre qual tratamento oferecer. A suspeita de sangramento ou formação de coágulo indica a necessidade de uma avaliação laboratorial posterior.

G. Obstétrica

A história obstétrica inclui cada uma das gestações da paciente listadas em ordem cronológica. A data de nascimento; sexo e peso da prole; duração da gravidez; duração do trabalho de parto; tipo de parto; tipo de anestesia e quaisquer complicações devem ser incluídas.

H. Ginecológica

O primeiro item da história ginecológica prévia é a história menstrual: idade na menarca, intervalo entre menstruações, duração do fluxo, quantidade e caráter do fluxo, grau do desconforto e idade na menopausa. A história menstrual quase sempre é uma importante pista no diagnóstico.

Uma história prévia de doença sexualmente transmissível (DST) precisa ser detalhada. Embora no passado fosse mais comum questionar somente sobre gonorreia ou sífilis, também é importante documentar a exposição ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite, herpes-vírus, clamídia e papilomavírus. Qualquer tratamento ou admissão ao hospital para tratamento de salpingite, endometrite ou abscesso tubo-ovariano devem ser cuidadosamente documentados. Tentativas de avaliar o impacto destes processos em relação à gravidez ectópica, infertilidade e tipo de contracepção devem ser evocadas.

Embora sua significância seja menor do que as doenças anteriormente listadas, a ocorrência de episódios de vaginite não deve ser menosprezada. Sua frequência e as medicações usadas para tratá-las devem ser abordadas. No caso de tais infecções, é importante detalhar se o episódio foi ou não patológico ou meramente uma circunstância fisiológica mal-interpretada.

I. Sexual

A história sexual deve ser um componente integral de qualquer história ginecológica geral. Na obtenção da história sexual, o clínico deve ser imparcial e não constrangido ou crítico.

As questões que podem ser feitas incluem o seguinte. Ela está atualmente ativa? A relação é satisfatória para ela, e, se não, por quê? Questionar se a paciente é heterossexual ou lésbica é importante, mas muitas vezes de difícil abordagem porque isto pode ser ofensivo para algumas pacientes. É importante, contudo, não presumir que uma relação é heterossexual, porque uma mulher lésbica perderá toda a relação profissional com o médico quando este for insensível a tais aspectos.

J. Social

Uma história social pode ser a extensão das questões anteriores pertinentes à história marital e sexual. O conhecimento do tipo

de ocupação da paciente, o tipo de base educacional e suas atividades na comunidade podem ajudar na determinação da relação da paciente com todo o ambiente.

O envolvimento da paciente com o cuidado de sua própria saúde deve ser meticulosamente visto, incluindo sua atenção e conhecimento sobre alimentação, exames de rastreamento, recreação e grau de exercício físico regular.

► História familiar

A história da família da paciente deve incluir a condição de saúde dos parentes imediatos (pais, irmãos, avós e prole). Além da listagem destes parentes, é útil, em casos nos quais a doença genética pode estar aparente, registrar um heredograma de três gerações.

A ocorrência de doença cardíaca familiar, doença renal ou vascular hipertensa, diabetes melito (dependente ou não dependente da insulina), acidentes vasculares e anormalidades hematológicas deve ser determinada. Se a paciente tiver um problema com hirsutismo ou perceber crescimento capilar excessivo, é importante saber se qualquer pessoa em sua família tem a mesma distribuição de crescimento capilar. É importante saber da história familiar de câncer de mama, de ovário e de colo porque uma história familiar próxima pode requerer teste e acompanhamento próximo adicionais. É importante relacionar o momento da menopausa na mãe ou avó e determinar a história de osteoporose.

American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:141-169. PMID: 12809498.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cytology screening. ACOG Practice Bulletin N°. 45. *Obstet Gynecol* 2003;102:417.

Marrazzo JM, Stine K. Reproductive health history of lesbians: implications for care. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1298-1304. PMID: 15167833.

Nustaum MR, Hamilton CD. The proactive sexual health history. *Am Fam Physician* 2002;66:1705-1712. PMID: 12449269.

EXAME FÍSICO

O exame físico é mais útil se for conduzido em um ambiente que seja esteticamente agradável à paciente. O vestuário e a cobertura apropriados ajudam na prevenção de constrangimento. Muitas vezes a auxiliar do médico acompanha a paciente até um vestiário e lhe dá instruções claras sobre o que tirar e como colocar seu roupão e então pode ajudar na cobertura da paciente.

Um médico pode ter uma assistente do sexo feminino na sala de exame para ajudar quando necessário, mas se ela permanece ou não exclusivamente como observadora depende das regras do local e da preferência da paciente e do médico. Uma acompanhante não é legalmente requerida, mas o médico, homem ou mulher, deve fazer um bom julgamento, especialmente durante os exames de mama e pélvicos. Se a paciente desejar que seu parceiro, parente ou amiga esteja presente, o pedido deve ser atendido, a menos que, no entender do clínico, tal disposição possa interferir no exame ou na obtenção de uma história

precisa. É altamente recomendado que o médico explique os passos e os atos que serão empregados, especialmente durante o exame pélvico, quando a paciente pode não ter o contato visual direto com o médico.

► Exame geral

Se o ginecologista é o médico de cuidado primário para a paciente, um exame físico geral deve ser feito anualmente ou sempre que a situação permitir. Um exame completo obviamente fornece mais informação, demonstra a meticulosidade do médico e estabelece uma relação profissional com a paciente.

► Avaliação geral

A. Sinais vitais

Como parte de todo exame — seja um problema específico, um exame anual rotineiro ou uma consulta de retorno para um problema previamente diagnosticado — a paciente deve ser pesada, e sua pressão arterial, aferida. As pacientes na pós-menopausa devem ter sua altura medida para documentar qualquer perda da altura proveniente de osteoporose e fraturas vertebrais. Antes que a paciente esvazie sua bexiga para o exame, deve-se determinar se haverá necessidade de enviar amostra para exame de urina, cultura ou teste de gravidez.

O exame do tórax deve incluir avaliação visual para quaisquer lesões cutâneas e simetria de movimento. A auscultação e a percussão dos pulmões são importantes para excluir problemas pulmonares primários como asma e pneumonia. O exame do coração inclui percussão para o tamanho e auscultação para arritmias e sopros significativos.

► Exames da mama

(Ver também Capítulo 5)

O exame da mama deve ser uma parte rotineira do exame físico. O câncer de mama ocorrerá em uma de cada oito mulheres nos Estados Unidos durante sua vida. Os médicos que tratam das mulheres devem instruir as pacientes sobre a técnica do autoexame, porque a paciente bem-preparada é um dos métodos de rastreamento mais precisos para a doença das mamas.

O exame físico fornece um momento ideal para determinar a frequência e a metodologia do autoexame das mamas. É igualmente um ótimo momento para ensinar à paciente como executá-lo. A paciente deve ser aconselhada a se examinar no espelho, procurando mudanças cutâneas ou depressões e então cuidadosamente apalpar todos os quadrantes da mama. A maioria das mulheres prefere fazer isto com as mãos ensaboadas enquanto toma banho ou uma ducha. O exame deve ser repetido no mesmo momento todo mês, preferivelmente uma semana após o início da menstruação, quando as mamas estão menos nodulares; as mulheres na pós-menopausa devem fazer o autoexame no mesmo dia de cada mês.

A frequência da mamografia ou o uso precoce da mamografia depende da mulher e de sua história familiar. As pacientes com história familiar positiva de câncer de mama devem fazer

uma mamografia em uma idade mais precoce, particularmente aquelas cuja mãe, tia ou irmã desenvolveu câncer de mama na pré-menopausa. Em geral, uma mamografia deve ser realizada a cada 1 a 2 anos entre os 40 a 50 anos e a partir disto anualmente. A ultrassonografia pode agora diferenciar com confiança lesões sólidas de císticas; esta técnica complementa, mas não substitui a mamografia. O autoexame da mama, o exame físico, a mamografia e a ultrassonografia são complementares e devem todos ser usados para a detecção precoce do câncer de mama. A ressonância magnética (RM) anual da mama é indicado apenas em pacientes que portam as mutações BRCA1/2 ou com história familiar muito forte de câncer de mama. Contudo, este exame é complementar a outras técnicas para a detecção precoce do câncer de mama e não as substitui.

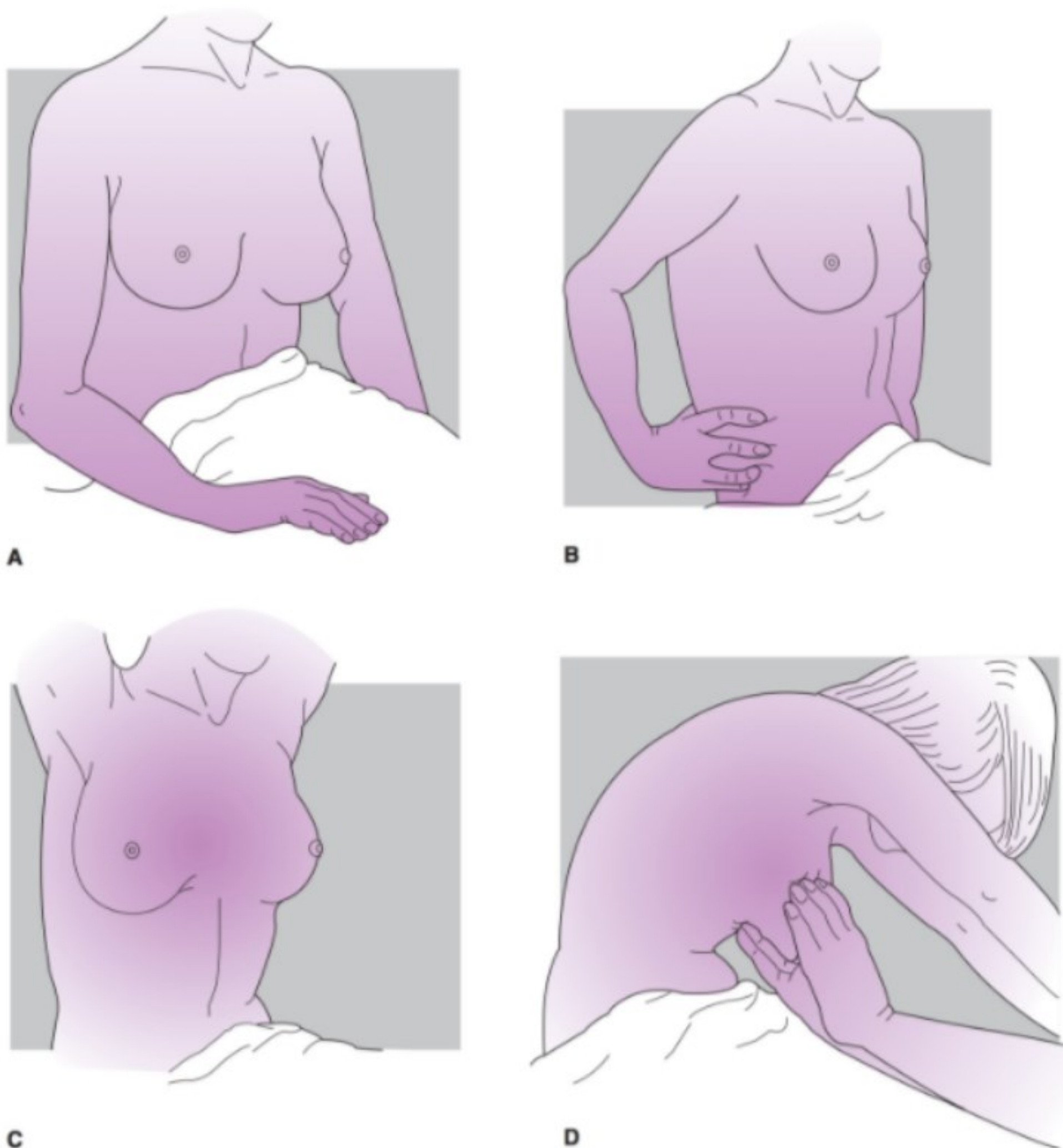
A técnica correta para o exame de mama é mostrada na Figura 35-1. Se forem encontradas anormalidades, deve-se chegar a um consenso sobre a necessidade de mamografia (ou outros métodos de imagem) ou encaminhamento direto a um mastologista a menos que o ginecologista seja treinado na execução de biópsias de mama. Lesões cutâneas, particularmente lesões eczematosas na área do mamilo, devem ser observadas de perto; se elas não forem curadas com facilidade por medidas simples, devem ser biopsiadas. Uma lesão eczematosa no mamilo ou areóla pode representar carcinoma de Paget.

► Exame abdominal

A paciente deve estar deitada na posição supina e relaxada; os joelhos podem estar levemente flexionados e sustentados como auxílio ao relaxamento dos músculos abdominais. A inspeção deve detectar irregularidade do contorno ou cor. A ausculta deve seguir à inspeção, mas preceder a palpação porque esta última pode mudar o caráter da atividade intestinal. A palpação de todo o abdome — a princípio gentilmente, depois com mais firmeza como indicado — deve detectar rigidez, defesa voluntária, massas e desconforto. Se a paciente se queixar de dor abdominal ou se for detectado um desconforto inesperado, o examinador deve pedir para ela indicar o ponto de dor ou sensibilidade máxima com 1 dedo. A palpação suprapúbica é projetada para detectar aumentos uterinos, ovarianos ou da bexiga urinária. Uma área dolorosa deve ser deixada para o final para a palpação profunda; do contrário, todo o abdome pode ficar voluntariamente retraído. Como parte final do exame abdominal, o médico deve verificar cuidadosamente qualquer anormalidade dos órgãos abdominais: fígado, vesícula biliar, baço, rins e intestinos. Em algumas ocasiões, a demonstração de uma anormalidade dos reflexos musculares abdominais pode ser útil no diagnóstico. A percussão do abdome deve ser feita para identificar o aumento do órgão, tumor ou ascite.

► Exame pélvico

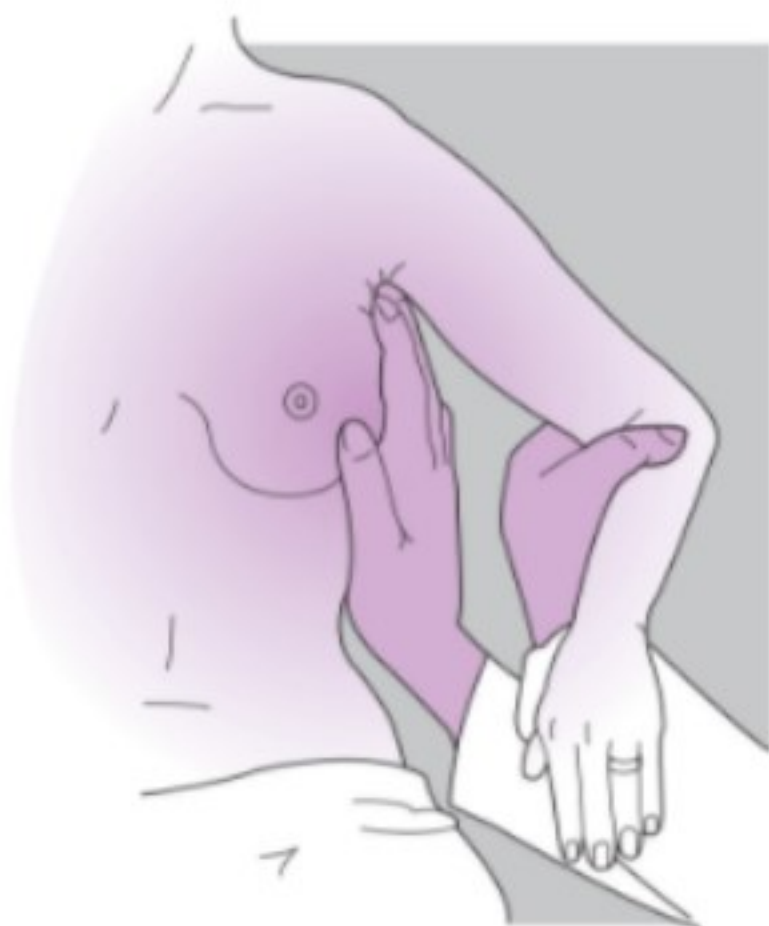
O exame pélvico é um procedimento temido por muitas mulheres, assim, ele deve ser conduzido de tal modo que alivie suas ansiedades. O primeiro exame pélvico de uma paciente pode ser especialmente perturbador, desse modo, é importante que o clínico tente aliviar o temor e inspirar confiança e cooperação.



▲ **Figura 35-1** Exame da mama pelo clínico. **A:** A paciente está sentada, braços nas laterais. Executar a inspeção visual com uma boa iluminação, procurando por nódulos ou depressões ou enrugamento da pele. **B:** A paciente está sentada, as mãos pressionando os quadris de modo que os músculos peitorais estejam tensos. Repetir a inspeção visual. **C:** A paciente está sentada, braços acima da cabeça. Repetir a inspeção visual das mamas e executar a inspeção visual das axilas. **D:** A paciente está sentada e inclinada à frente, as mãos sobre os ombros do clínico, estribos ou seus próprios joelhos. Executar a palpação bimanual, prestando particular atenção à base da porção glandular da mama.

Um médico com empatia geralmente considera que, depois da anamnese e de um exame geral indolor e sem constrangimentos, realizar um exame ginecológico satisfatório não é problema. Um ambiente relaxado; uma enfermeira ou assistente como acompanhante se indicado; instrumentos aquecidos e uma maneira gentil, sem pressa, com explicação e tranquilização contínuas são úteis para garantir o relaxamento e a cooperação da paciente.

Isto se aplica em especial com uma mulher que nunca se submeteu a um exame pélvico. Nessas pacientes, o exame de um dedo e um espéculo estreito são muitas vezes necessários. Em alguns casos, o exame vaginal não é possível; a palpação das estruturas pélvicas pelo exame retal é então o único recurso. Ocasionalmente, um exame de ultrassonografia pode ser útil para determinar se os órgãos pélvicos estão normais em tamanho e em



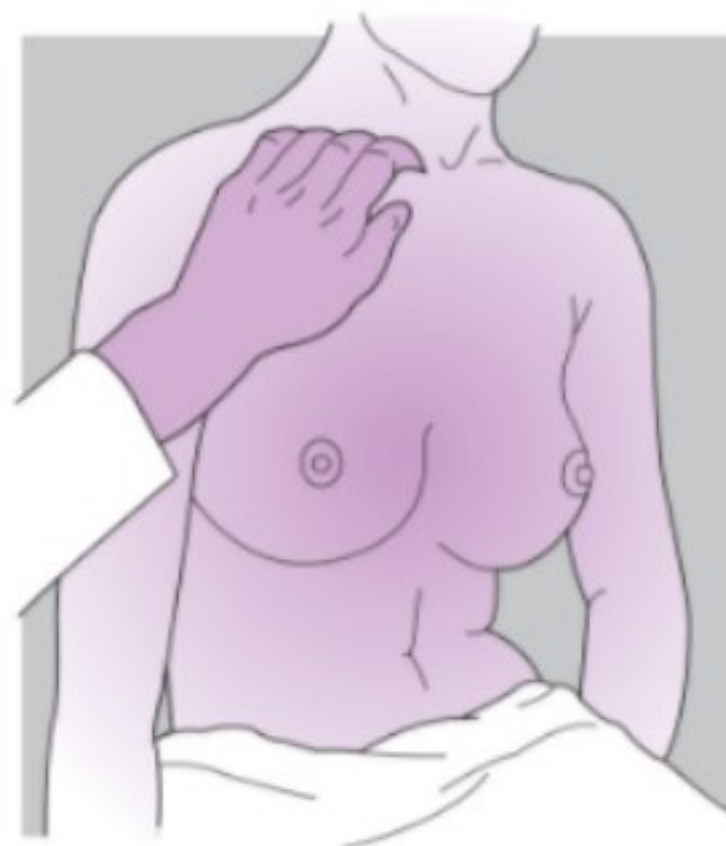
E



F



G



H

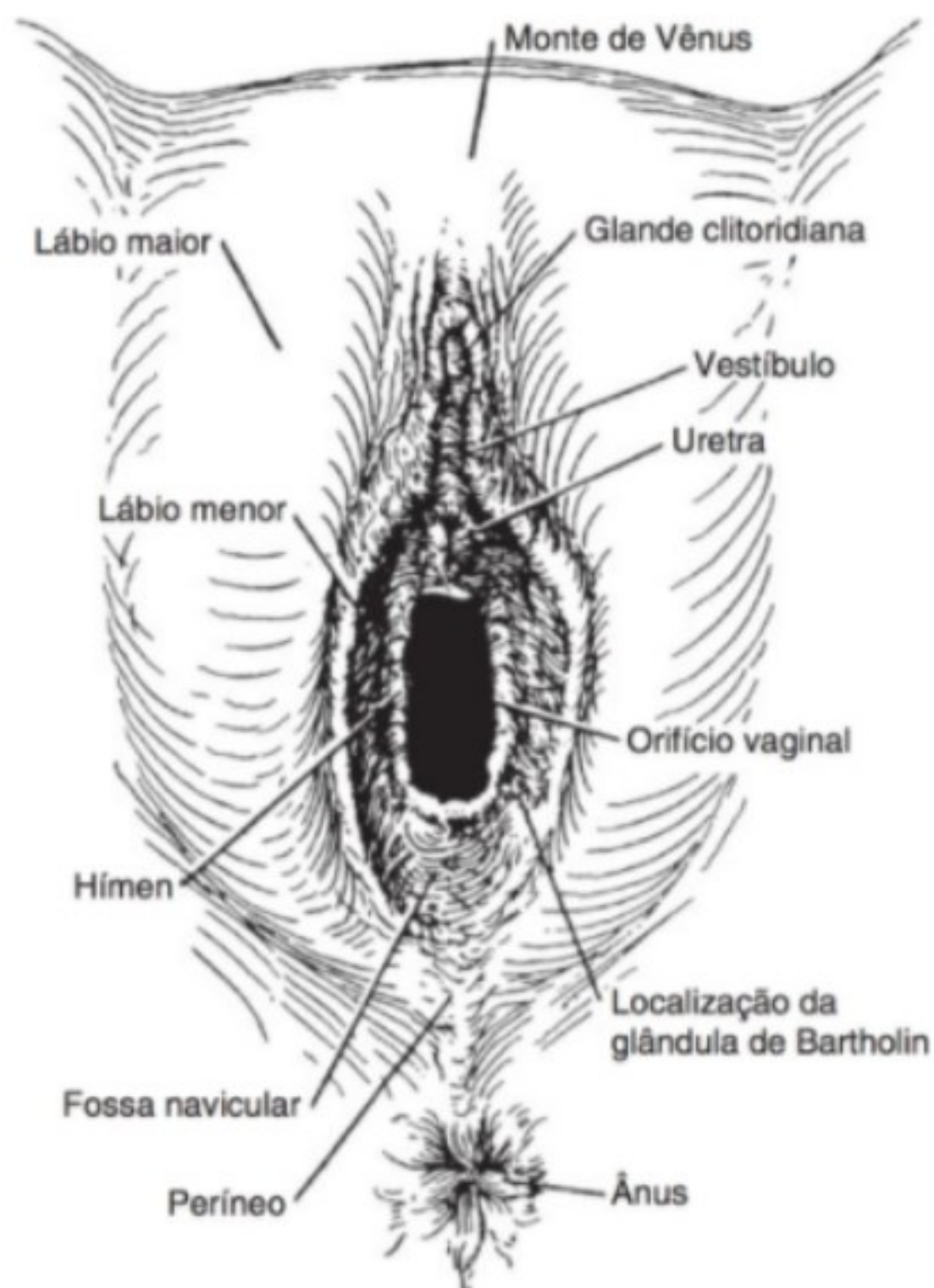
▲ **Figura 35-1 (Continuação).** **E:** A paciente está sentada, braços estendidos 60 a 90°. Apalpar as axilas. **F:** A paciente está na posição supina, braços relaxados nos lados. Executar a palpação bimanual de cada porção da mama (geralmente cada quadrante, mas seções menores para mamas incomumente grandes). Repetir os exames **C**, **E**, e **F** com a paciente na posição supina, braços acima da cabeça. **G:** A paciente está na posição supina, braços relaxados nos lados. Apalpar sob a auréola e mamilo com o polegar e o dedo indicador para detectar uma massa ou testar a formulação de líquido do mamilo. **H:** A paciente está sentada ou na posição supina. Apalpar as áreas supraclaviculares.

configuração nas pacientes que não relaxam adequadamente os músculos abdominais. Se um exame pélvico mais definitivo for essencial, ele pode ser feito com a paciente anestesiada.

A. Genitália externa (Fig. 35-2)

O pelo pubiano deve ser inspecionado para seu padrão (masculino ou feminino), para as lêndeas de piolho pubiano, para

folículo capilar infectado e para quaisquer outras anormalidades. A pele da vulva, monte pubiano e área do períneo devem ser examinados para evidências de dermatite ou descoloração. A glândula clitoridiana pode ser exposta retraindo gentilmente as pregas cutâneas circundantes. O clitóris está na confluência ventral dos dois lábios; ele não deve ter mais de 2,5 cm de comprimento, a maioria dos quais é subcutânea. Os lábios maior e menor geralmente têm o mesmo tamanho nos dois lados, mas



▲ **Figura 35-2** Genitália externa normal em uma mulher madura (Reproduzida, com permissão, de Pernoll ML. *Benson & Pernoll's Handbook of Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001).

uma diferença moderada em tamanho não é anormal. Pequenas protuberâncias ou nódulos subcutâneos podem ser cistos sebáceos ou tumores. Os condilomas externos são muitas vezes encontrados nesta área. A uretra, logo abaixo do clitóris, deve ter a mesma cor que o tecido circundante e sem protuberâncias. Normalmente, as glândulas vestibulares (de Bartholin) não podem nem ser vistas, nem sentidas, assim, o aumento pode indicar uma anormalidade deste sistema glandular. A área das glândulas vestibulares deve ser apalpada colocando-se o dedo indicador na vagina e o polegar fora e gentilmente sentindo aumento ou desconforto (Fig. 35-3). A pele do períneo pode ser avermelhada como resultado de infecção vulvar ou vaginal. Cicatrizes podem indicar lacerações obstétricas ou cirurgia. O ânus deve ser inspecionado neste momento para a presença de hemorroidas, fissuras, irritação ou infecções perianais (p.ex., condiloma ou lesões de herpes-vírus).

B. Hímen

Um hímen não rompido pode se apresentar de muitas formas, mas apenas um hímen completamente imperfurado, cribriforme

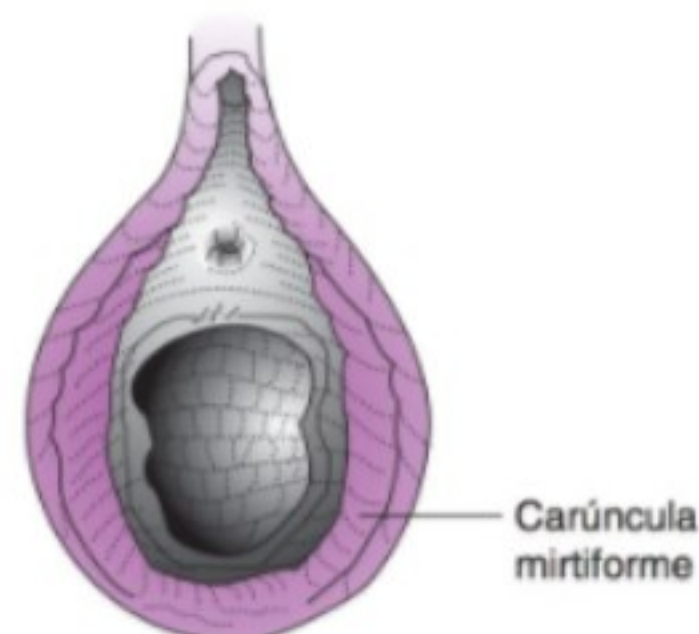


▲ **Figura 35-3** Palpação das glândulas vestibulares.

ou septado é patológico. Após a ruptura, o hímen pode ser visto em várias formas (Fig. 35-4). Após o nascimento de várias crianças, o hímen pode desaparecer quase que por completo.

C. Suporte perineal

Para determinar a presença de relaxamento pélvico, o médico abre os lábios com dois dedos e instrui a paciente a "empurrar". Isto demonstrará uretrocele, cistocele, retocelo ou prolapso uterino, embora algumas vezes uma posição ereta se faça necessária para demonstrar um prolapso significativo.



▲ **Figura 35-4** Hímen rompido (*introito parido*).

D. Uretra

A vermelhidão da uretra pode indicar infecção ou uma carúncula ou carcinoma uretral. As glândulas parauretrais estão situadas abaixo da uretra e se esvaziam na uretra logo dentro do meato. Com os lábios adequadamente separados para uma melhor visualização, a uretra pode ser “ordenhada” (i.e., pressão exercida pelo dedo examinador à medida que ele é movido da uretra proximal para a distal) para expressar corrimento da uretra ou das glândulas parauretrais.

► Exame vaginal

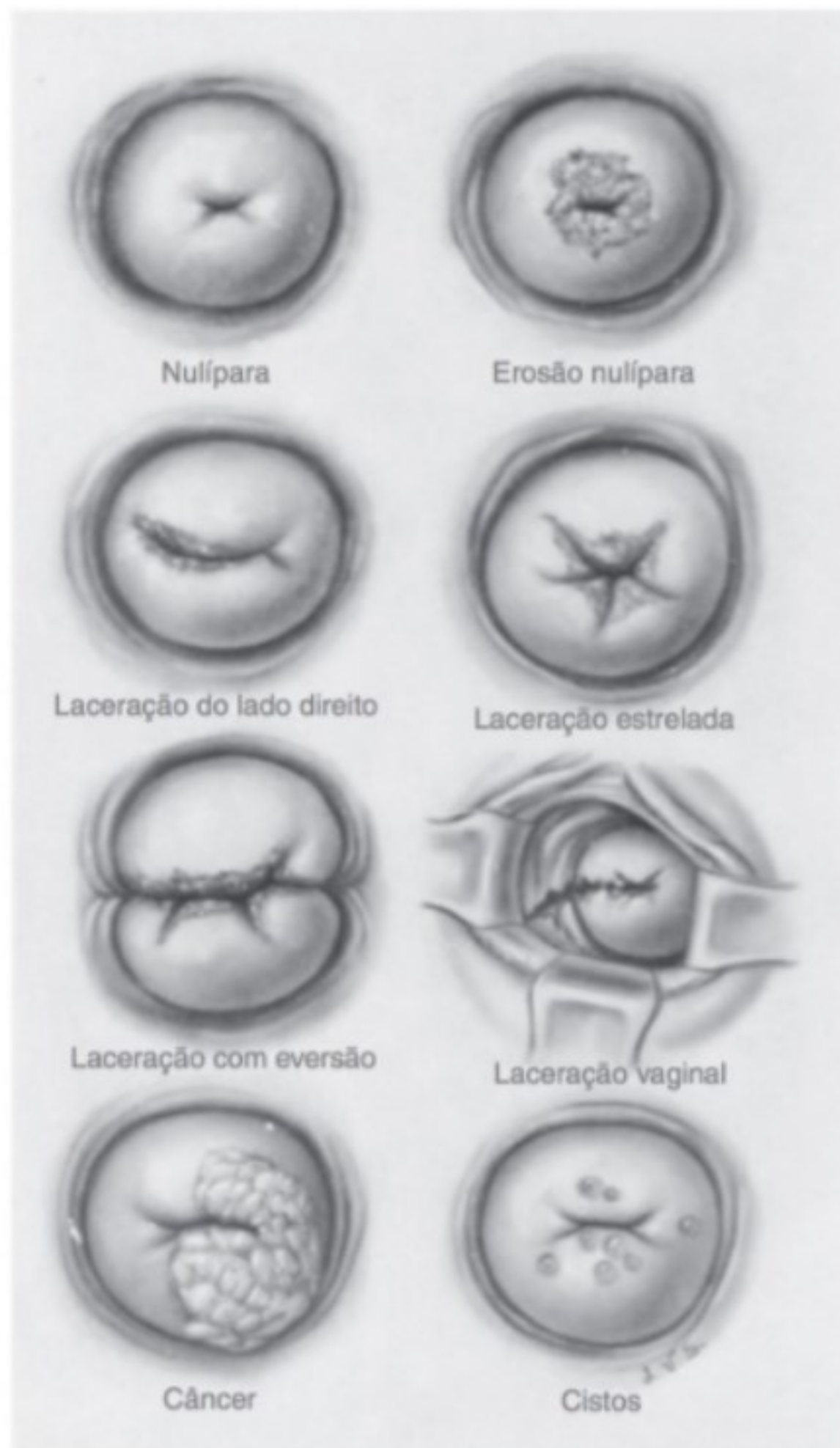
A vagina deve primeiro ser inspecionada com o espéculo para anormalidades e para obter um esfregaço de Papanicolaou antes de outros exames. Um espéculo umedecido com água morna, mas não lubrificado, é gentilmente inserido na vagina de modo que a cérvix e o fórnice possam ser detalhadamente visualizados (Fig. 35-5). A cérvix deve ser inspecionada para corrimento, cor, erosão e outras lesões. Neste momento, qualquer corrimento pode ser obtido para teste de microbiologia, virologia ou microscopia e um esfregaço de Papanicolaou pode ser executado. Após o esfregaço ser preparado, a parede vaginal é outra vez cuidadosamente inspecionada à medida que o espéculo é retirado (Fig. 35-6). O tipo de espéculo usado depende da preferência do médico, mas o instrumento mais satisfatório para a paciente sexualmente ativa é o espéculo de Pederson, embora o espéculo de Graves mais amplo possa ser necessário para permitir a visualização adequada (Fig. 35-7). Para a paciente com um introito pequeno, o espéculo de Pederson de lâmina estreita é preferível. Quando mais do que a exposição normal é necessário, um espéculo de Grave extragrande está disponível. Para visualizar a vagina de uma criança, um espéculo de Huffman ou nasal, um otoscópio grande ou um cistoscópio a ar de Kelly é de grande valor. Depois, a vagina é apalpada; a menos que o introito da paciente seja muito pequeno, os dedos indicador e médio das duas mãos são gentilmente inseridos, e os tecidos, apalpados. As paredes vaginais devem ser macias, elásticas e não dolorosas.

► Exame bimanual

O útero e as estruturas anexiais devem ser contornados entre os dois dedos da mão na vagina e a palma da mão oposta, que é colocada sobre a parede abdominal inferior (Fig. 35-8). A palpação e manipulação gentis das estruturas irão delinear posição, tamanho, forma, mobilidade, consistência e sensibilidade das estruturas pélvicas — com exceção da paciente obesa ou não cooperadora ou em uma paciente cujos músculos abdominais são tensos como resultado do medo e do desconforto. O dolorimento pode ser provocado com a palpação direta ou no movimento ou alongamento das estruturas pélvicas.

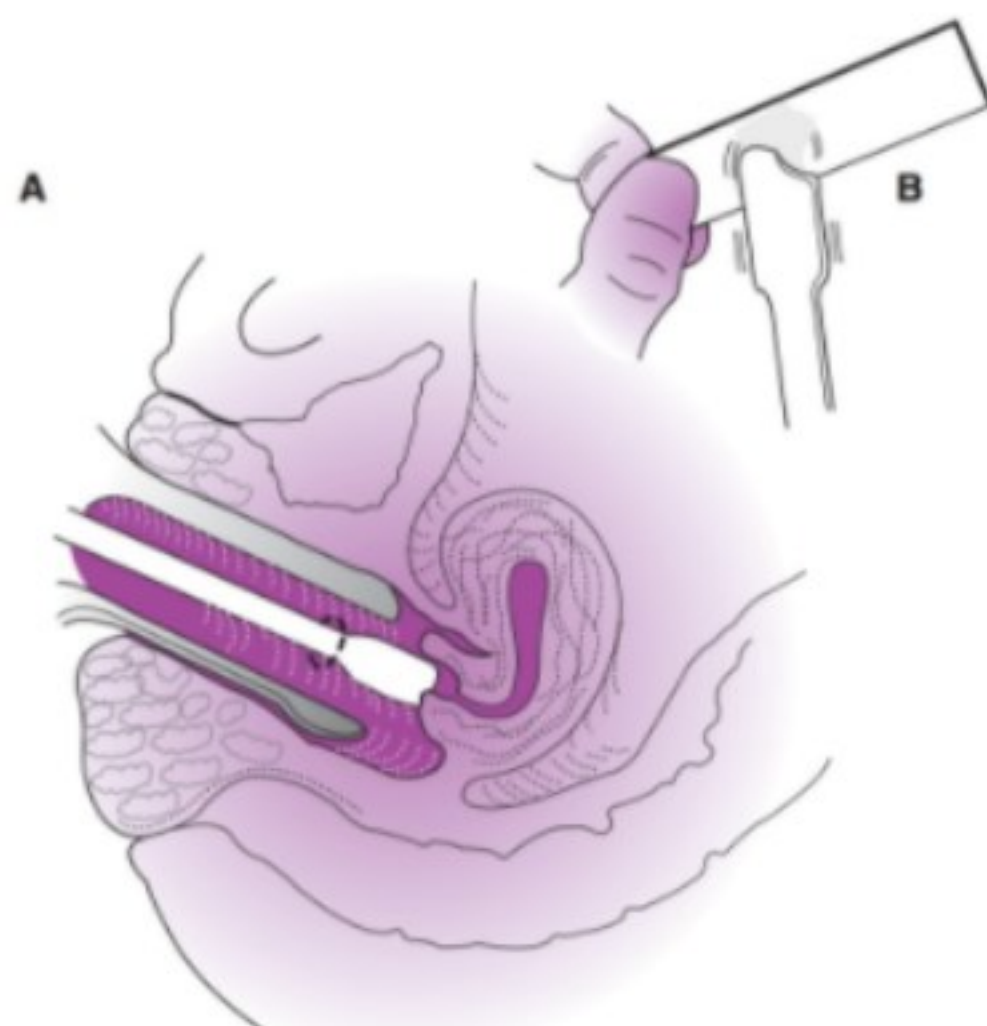
A. Cérvix

A cérvix é uma estrutura firme tradicionalmente descrita como tendo a consistência da ponta do nariz. Ela normalmente



▲ **Figura 35-5** Cérvix uterina: aparência normal e patológica.

é arredondada e tem aproximadamente 3 a 4 cm de diâmetro. Várias aparências da cérvix são mostradas na Figura 35 a 5. O orifício externo é redondo e praticamente fechado. As mulheres multiparas podem ter um orifício que foi lacerado. Uma irregularidade na forma ou nodularidade pode ser devida a um ou mais cistos de Naboth. Se a cérvix estiver extremamente firme, ela pode conter um tumor, até mesmo câncer. A cérvix (junto com o corpo do útero) normalmente é moderadamente móvel, assim, ela pode ser movida 2 a 4 cm em qualquer direção sem causar desconforto indevido (Ao examinar uma paciente, é útil avisá-la de que ela sentirá o movimento do seu útero, mas que normalmente esta manobra é indolor). A mobilidade restrita da cérvix ou corpo muitas vezes segue após a inflamação, neoplasia ou cirurgia.



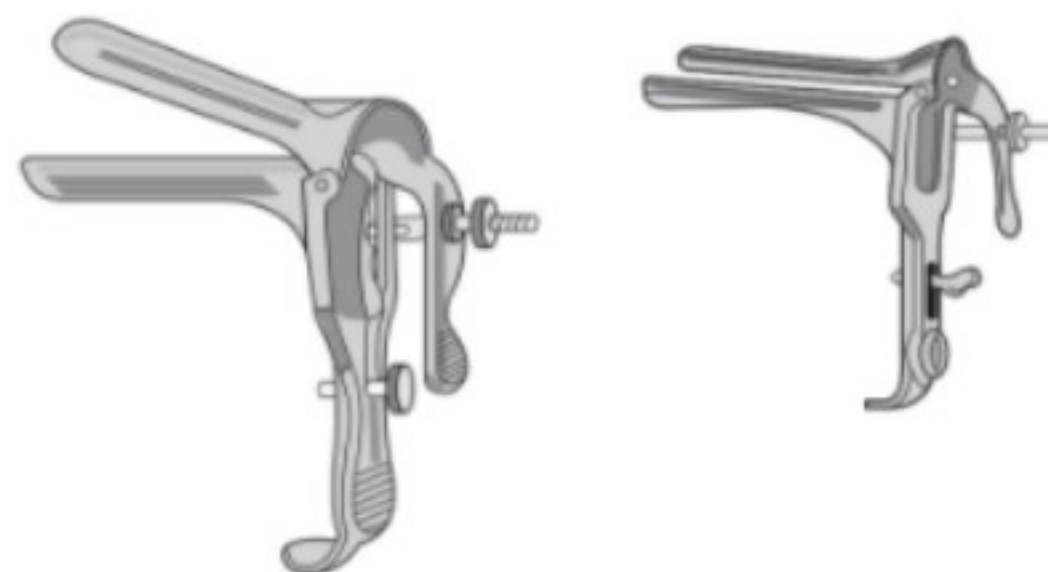
Materiais necessários

- Uma espátula cervical, depressor de língua, swab e algodão ou uma pequena escova confeccionada especialmente para obter células endocervicais.
- Uma lâmina de vidro (com uma extremidade fosca).
- Identificar escrevendo o nome da paciente na extremidade fosca com um lápis de chumbo.
- Um espéculo (sem lubrificante).
- Um frasco de fixador (75% de álcool etílico) ou um spray fixador.

▲ **Figura 35-6** Preparação de um esfregaço de Papanicolaou. **A:** Obter um preparado convencional da junção escamo colunar completa girando 360° ao redor do orifício externo. **B:** Colocar o material 1 na frente da extremidade da lâmina e espalhar ao longo da lâmina para obter um fino preparado. Colocar um swab de algodão embebido em solução salina ou uma pequena escova endocervical no canal endocervical e girar 360°. Colocar este espécime na mesma lâmina e rapidamente fixar com fixador (Reproduzida, com permissão, de Pernoll ML. *Benson & Pernoll's Handbook of Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001).

B. Corpo do útero

O corpo do útero é aproximadamente metade do tamanho do punho da paciente e pesa aproximadamente 70 a 90 g. Ele tem contorno regular e não dói à pressão ou a movimento moderado. Na maioria das mulheres, o útero é antevertido, em aproximadamente um terço das mulheres, ele é retrovertido (ver Capítulo 42). Um útero retrovertido não é um achado patológico. Em certos casos de endometriose ou salpingite prévia, o útero "ladeado" pode ser o resultado de adesões causadas pelo processo da doença. O útero geralmente é descrito em termos de seu tamanho, forma, posição, consistência e mobilidade.



Espéculo vaginal de Graves

Espéculo vaginal de Pederson



Retrator vaginal Sims

Cistoscópio a ar de Kelly

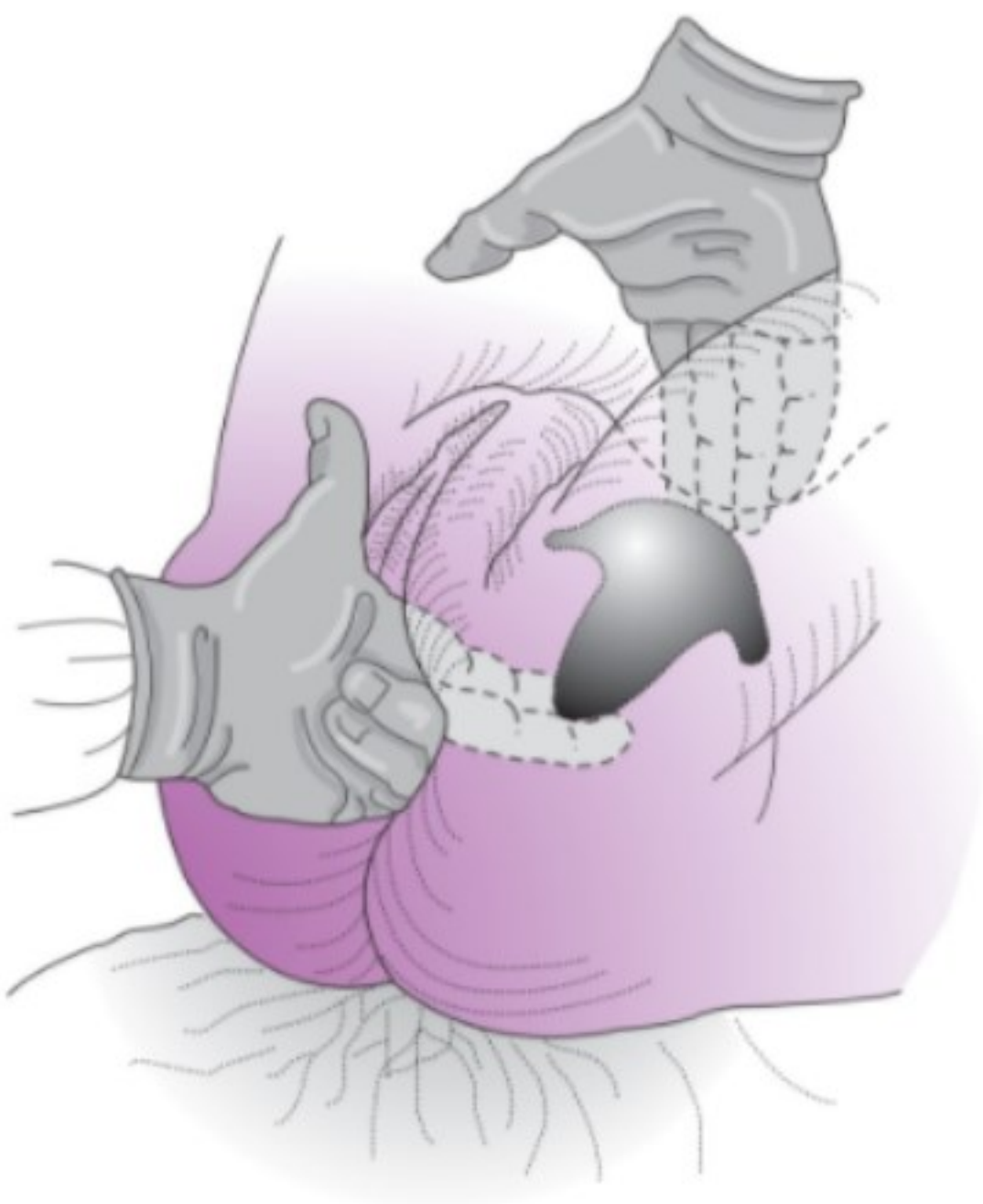
▲ **Figura 35-7** Espéculos (Reproduzida, com permissão, de Pernoll ML. *Benson & Pernoll's Handbook of Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001).

C. Anexos

As estruturas anexas (tuba uterina e ovários) não podem ser palpadas em muitas mulheres com sobrepeso porque a tuba normal tem aproximadamente 7 mm de diâmetro e o ovário não atinge mais de 3 cm em sua maior dimensão. Nas mulheres mais magras, contudo, os ovários quase sempre são palpáveis e, em algumas instâncias, os oviductos também são palpáveis. Geralmente nenhuma das estruturas anexas pode ser palpada nas mulheres na pós-menopausa. Dolorimento ou aumento anormais de qualquer estrutura anexal indica a necessidade de procedimentos diagnósticos adicionais; uma massa anexal em qualquer mulher é uma indicação para investigação.

► Exame retovaginal

Na conclusão do exame pélvico bimanual, um exame retovaginal deve sempre ser executado, especialmente após os 40 anos. O dedo médio bem lubrificado da mão que realiza o exame deve gentilmente ser inserido no reto para perceber sensibilidades, massas ou irregularidades. Quando o dedo que realiza o exame tiver sido inserido a uma pequena distância, o dedo indicador pode então ser inserido na vagina até que sua profundidade seja atingida (Fig. 35-9). É muito mais simples examinar alguns aspectos da porção posterior da pelve por meio do exame

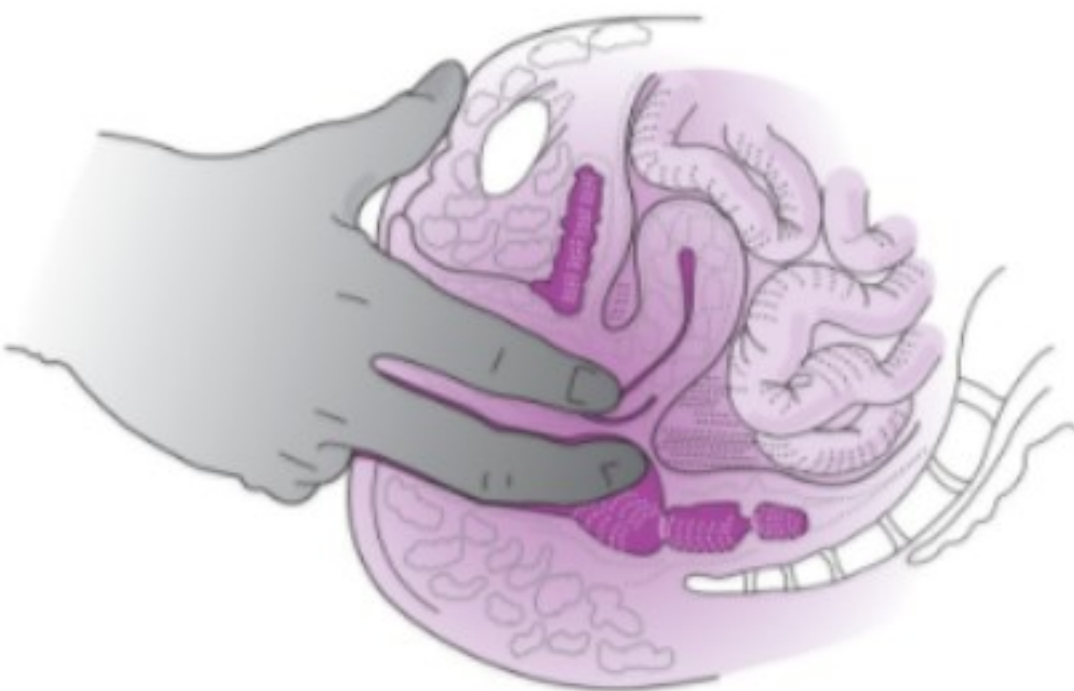


▲ **Figura 35-8** Exame pélvico bimanual.

retovaginal do que pelo exame vaginal isolado. O dedo indicador pode agora elevar a cérvix em direção à parede abdominal anterior, que alonga os ligamentos uterossacros. Geralmente este processo não é doloroso; se ele causar dor — e especialmente se o dedo no reto puder apalpar nódulos sensíveis junto dos ligamentos uterossacros — a endometriose pode estar presente.

► **Sangramento oculto devido ao câncer colorretal**

Nos Estados Unidos, o câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais comum diagnosticado entre homens e mulheres e a segunda principal causa de morte por câncer. O CCR pode,



▲ **Figura 35-9** Exame retovaginal.

em grande parte, ser prevenido pela detecção e pela remoção de pólipos adenomatosos e a sobrevida é significativamente melhor quando o CCR é diagnosticado enquanto ainda localizado. Uma evidência recente revelou uma variedade inaceitavelmente grande na sensibilidade entre as estratégias para verificar sangue oculto nas fezes, com alguns testes tão insatisfatórios que a grande maioria dos cânceres prevalentes não é detectada no momento do rastreamento. Portanto, uma única amostra de fezes para teste de sangue oculto obtida pelo exame retal digital não é adequada para a detecção de CCR e não deve ser usada para o rastreamento do CCR. Além disso, é papel do médico estimular as pacientes com mais de 50 anos de idade ou aquelas com CCR na família a se submeterem a procedimentos que visam à prevenção do CCR (como colonoscopia, sigmoidoscopia ou exame de tomografia computadorizada [TC]) e não diagnosticar o CCR usando métodos para detectar sangue oculto nas fezes.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Routine Pelvic Examination and Cervical Cytology Screening*. ACOG Committee Opinion N°. 431. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2009.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps. 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:130-160. PMID: 18322143.

PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS NO CONSULTÓRIO

Certos procedimentos diagnósticos podem ser feitos no consultório porque equipamento complexo e anestesia geral não são requeridos. Outros procedimentos diagnósticos no consultório úteis em situações específicas (p.ex., testes usados na avaliação da infertilidade) podem ser encontrados em outros capítulos deste livro.

► **Testes para infecção vaginal**

Se houver presença de corrimento vaginal anormal, uma amostra do corrimento vaginal deve ser investigada. Uma cultura é obtida aplicando um aplicador com ponta de algodão esterilizado na área suspeita e então transferindo o material suspeito para um meio de cultura apropriado. Como este procedimento é inconveniente para executar-se no consultório, a maioria dos laboratórios fornece um kit pré-empacotado que permite ao médico colocar um aplicador com ponta de algodão em um recipiente esterilizado, que é então mandado para o laboratório. O corrimento vaginal também pode ser testado para o pH vaginal. Um pH ácido de 4 a 5 é consistente com infecção fúngica, enquanto um pH alcalino de 5 a 5,7 sugere infecções como vaginose bacteriana e *Trichomonas*. Quase sempre uma infecção endocervical pode ser percebida como infecção vaginal. A obtenção de um *swab* para teste de gonorréia e clamídia da endocervice deve ser garantida.

A. Solução salina (lâminas simples)

Para demonstrar organismos de *Trichomonas vaginalis*, o médico mistura em uma lâmina uma gota de corrimento vaginal com uma gota de solução salina normal aquecida aproximadamente

à temperatura corporal. A lâmina deve ter uma lamínula. Se o esfregaço for examinado enquanto ainda estiver aquecido, as tricomonas ativamente móveis geralmente podem ser observadas.

A lâmina com solução salina pode ser usada para procurar por micélios do fungo *Candida albicans*, que parecem como filamentos segmentados e ramificados. A lâmina pode ser útil para procurar por vaginose bacteriana procurando por “clue cells”, células epiteliais cobertas de borda a borda por pequenas bactérias do tipo cocobacilos.

B. Hidróxido de potássio

Uma gota de uma solução aquosa de 10% de hidróxido de potássio é combinada com uma gota de corrimento vaginal em uma lâmina limpa e uma lamínula aplicada. O hidróxido de potássio dissolve as células epiteliais e as sujeiras e facilita a visualização de micélios de um fungo que cause a infecção vaginal. A lâmina pode ser levada próximo ao nariz para determinar se o corrimento tem odor “de peixe”. Esse odor é fortemente sugestivo de vaginose bacteriana, uma infecção vaginal comum associada a uma flora bacteriana anaeróbia mista. Além disso, esta mesma lâmina com uma lamínula pode ser magnificada com um microscópio para visualizar micélios que possam ter ficado escondidos pela sujeira com apenas o esfregaço de solução salina.

C. Infecção bacteriana

A infecção bacteriana pode estar presente, especialmente se há uma lesão isquêmica como aquela que ocorre após a radioterapia para carcinoma cervical ou se a paciente tem suspeita de ter vaginose bacteriana, gonorreia ou uma infecção por *Chlamydia trachomatis*. O material da cérvix, uretra ou lesão vaginal pode ser espalhado, colorido e microscopicamente examinado, ou o material pode ser levado para cultura.

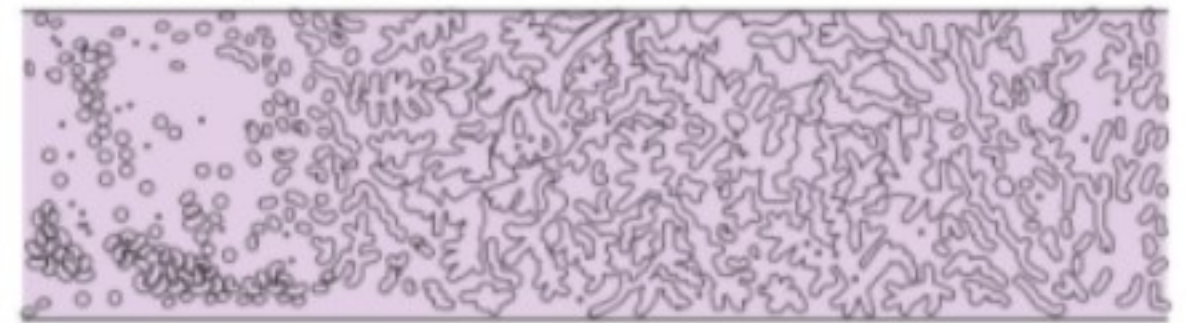
► Prova de cristalização para ovulação

A prova de cristalização pode determinar a presença ou a ausência de ovulação ou o momento da ovulação. Quando o muco cervical é espalhado em uma lâmina limpa, seca e permitido que seque no ar, ele pode ou não assumir uma aparência franjada quando visto no microscópio (algumas vezes ele pode ser observado macroscopicamente). A aparência franjada cristalizada indica um efeito estrogênico sobre o muco sem a influência da progesterona; desse modo, uma aparência não franjada pode ser interpretada como uma amostragem de que a ovulação já tenha ocorrido (Fig. 35-10).

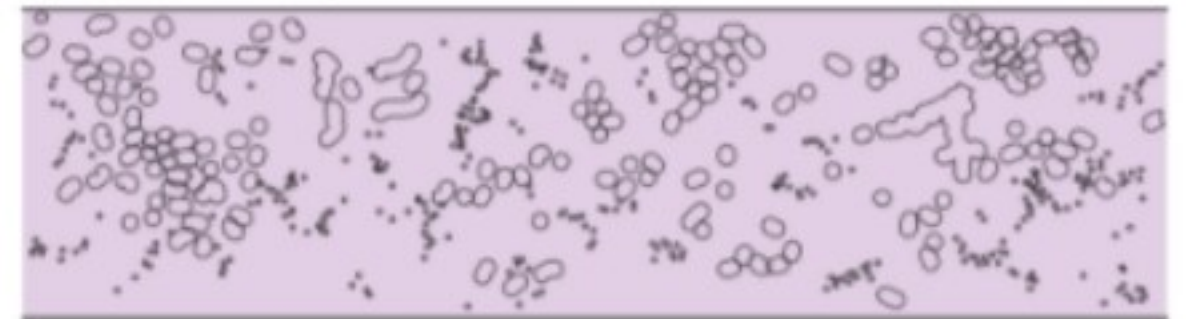
► Teste de Schiller para neoplasia

Embora a colposcopia seja mais precisa, o teste de Schiller pode ser feito quando houver suspeita de câncer ou de mudanças pré-cancerígenas da cérvix ou da mucosa vaginal. A área da suspeita é pintada com solução de lugol (iodo forte), que interage e marca as células epiteliais ricas em glicogênio da cérvix. Qualquer porção do epitélio que não aceita o corante é anormal devido à

Ciclo normal, 14º dia



Fase lútea média, ciclo normal



Ciclo anovulatório com estrogênio presente



▲ **Figura 35-10** Padrões formados quando o muco cervical é espalhado em uma lâmina, permitindo que seque, e examinado com um microscópio. A progesterona torna o muco espesso e celular. No esfregaço de uma paciente que não ovulou (**em baixo**), não há progesterona para inibir a aparência franjada induzida por estrogênio (Reproduzida, com permissão, de Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003).

presença de tecido cicatrizado, neoplasia e precursores e epitélio colunar. A biópsia de amostras obtidas a partir desta área deve ser feita se houver qualquer suspeita de câncer.

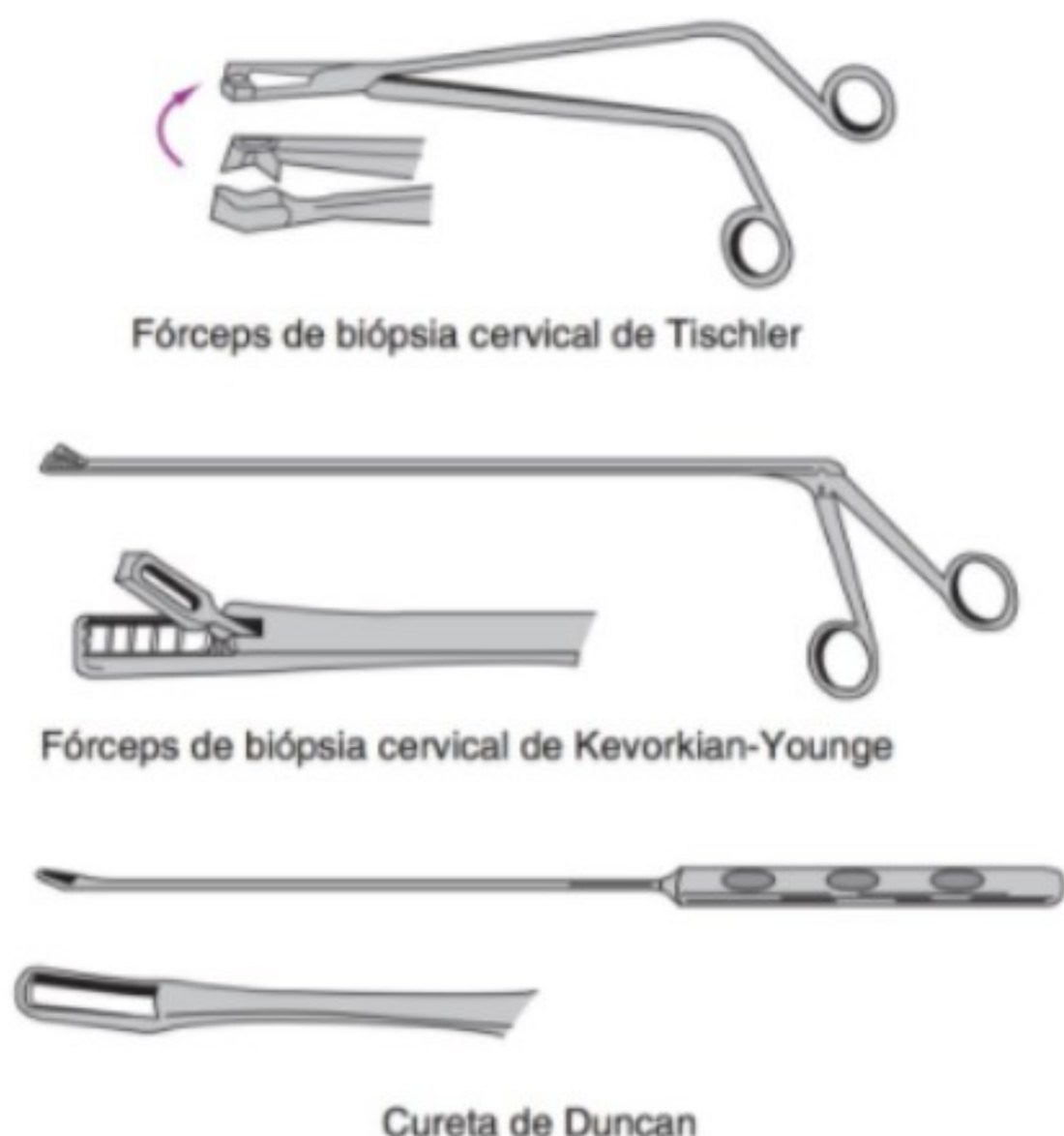
► Biópsia

A. Vulva e vagina

Para a biópsia da vulva e da vagina, 1 a 2% de uma solução aquosa de um anestésico local padrão pode ser injetada ao redor da área suspeita e uma amostra pode ser obtida com um *punch* ou escalpo afiado. O sangramento geralmente pode ser controlado por pressão ou por solução de Monsel, mas ocasionalmente a sutura é necessária.

B. Cérvix

A biópsia colposcopicamente direcionada é o método de escolha para o diagnóstico de lesões cervicais, suspeitas pela visualização ou indicadas após um esfregaço de Papanicolaou anormal. A colposcopia deve visualizar toda a “zona de transformação” (ZT) escamo colunar na junção da exocérvice e endocérvice. Além disso, pode ser aconselhável tirar uma amostra da endocérvice por meio de curetagem. Instrumentos específicos foram



▲ **Figura 35-11** Instrumentos da biópsia.

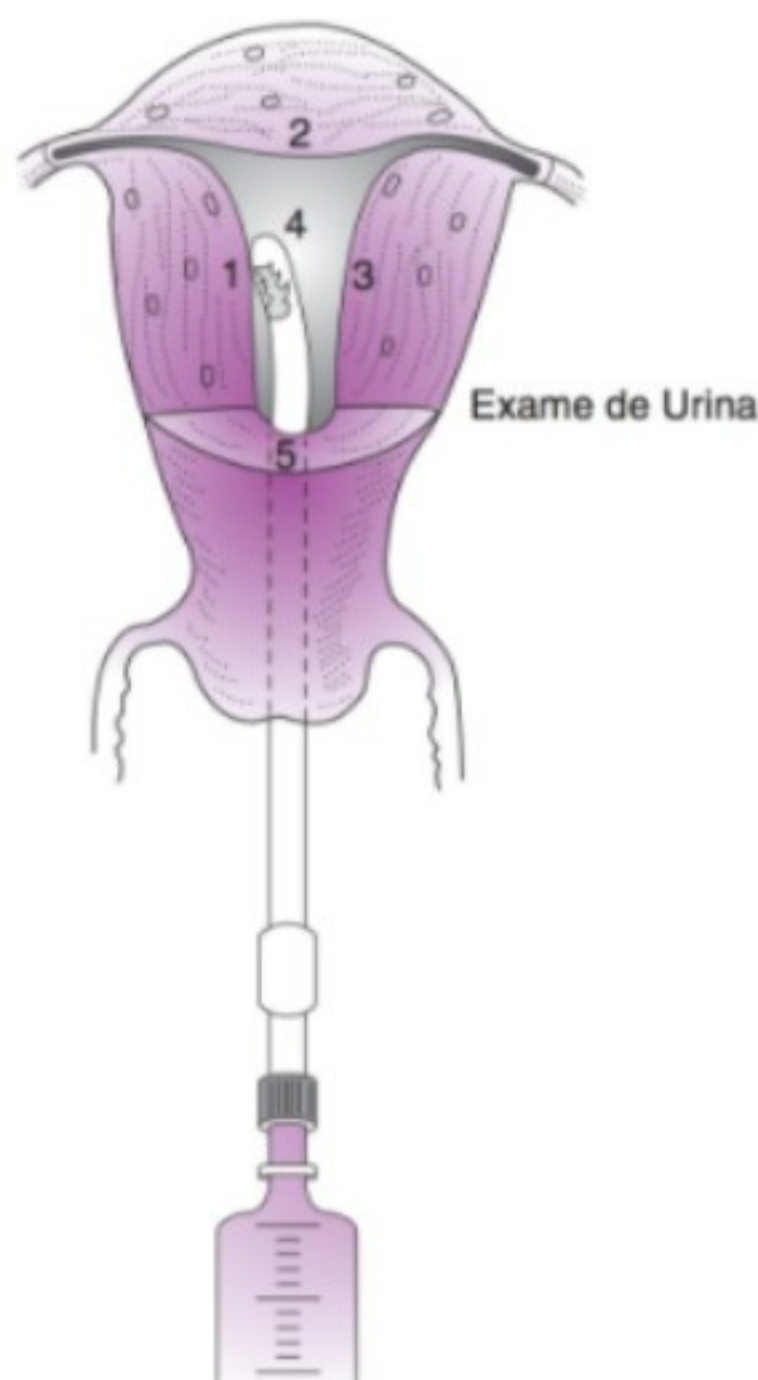
sugeridos para a biópsia cervical e curetagem endocervical (Fig. 35-11). A cérvix é menos sensível a procedimentos de corte do que a vagina, assim uma ou mais pequenas amostras de biópsia da cérvix podem ser obtidas com mínimo, se houver, de desconforto à paciente. O sangramento geralmente é mínimo e de controlado com leve pressão por alguns minutos ou com o uso de uma solução de Monsel. Uma amostra de biópsia dos "quatro quadrantes" da junção escamo-colunar pode ser obtida nas posições de 12, 3, 6 e 9 horas se a colposcopia não estiver disponível. Um teste de Schiller muitas vezes pode direcionar com mais rapidez o médico para a área que deve ser biopsiada.

C. Endométrio

A biópsia endometrial pode ser útil no diagnóstico da disfunção ovariana (p.ex., infertilidade) ou sangramento uterino irregular e como um teste para o carcinoma do corpo uterino. A biópsia endometrial pode ser executada com cânulas descartáveis flexíveis como a Pipelle®, que substituíram a maioria das curetas metálicas previamente usadas (Fig. 35-12). Na verdade, as biópsias endometriais têm reduzido acentuadamente a necessidade de dilatação e curetagem (D&C) formal, porque a precisão da biópsia é quase a mesma. Como o procedimento causa cólicas, a paciente deve ser aconselhada a tomar medicação para a dor como ibuprofeno, 1 hora antes do procedimento.

PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS DIAGNÓSTICOS

Os procedimentos de rotina que não são abordados aqui, mas que devem ser realizados nas consultas de cuidado primário periódicas, incluem um hematócrito completo (incluindo



▲ **Figura 35-12** Locais de biópsia endometrial (Reproduzida, com permissão, de Pernoll ML. *Benson & Pernoll's Handbook of Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001).

contagem diferencial de leucócitos), avaliação da glicose, perfil de lipídeo e testes da função tireoidiana. A frequência com a qual estes testes são executados deve ficar a cargo do clínico, baseado nos fatores de risco e nas queixas presentes.

► Exame de urina

O exame de urina deve ser obtido em pacientes sintomáticas e deve incluir exames macroscópicos e microscópicos. Um exame microscópico pode revelar cristais ou bactérias, mas, a menos que o espécime seja coletado de um modo que exclua o corrimento vaginal, a presença de bactérias é insignificante (ver abaixo).

► Urocultura

Os estudos têm demonstrado que um número significativo de mulheres (aproximadamente 3% das mulheres não gestantes e 7% das gestantes) têm infecções do trato urinário assintomáticas. A cultura e o teste de sensibilidade a antibiótico são requeridos para o diagnóstico e como um guia para o tratamento das infecções do trato urinário.

Espécimes confiáveis de urina para cultura muitas vezes podem ser obtidos pelo método "jato médio": A paciente é instruída a limpar cuidadosamente o meato uretral com água e sabão, urinar por alguns segundos para descartar os contaminantes

uretrais e então pegar uma porção do “jato médio” de urina. É essencial que a urina não pingue sobre os lábios, mas isto pode ser difícil para algumas pacientes evitarem.

Um método mais confiável de coleta de urina para cultura é pela cateterização esterilizada realizada pelo médico ou enfermeiro. Contudo, deve-se ter cuidado na cateterização para minimizar o risco de introduzir alguma infecção.

► Outras culturas

A. Uretral

As culturas uretrais são indicadas se houver suspeita de uma DST.

B. Vaginal

Uma cultura geralmente é desnecessária para o diagnóstico de infecções vaginais, porque a inspeção visual ou exame microscópico geralmente permitirão que o médico faça um diagnóstico, por exemplo, material vaginal coalhado que revela micélios (candidíase). Contudo, uma cultura deve ser obtida em casos questionáveis. Em casos de candidíase vaginal refratária ao tratamento comum, é aconselhável caracterizar a levedura e examinar sua sensibilidade específica a vários fármacos antimicóticos disponíveis, permitindo a eliminação da infecção problemática.

C. Cervical

Assim como no caso da uretra, a indicação comum para uma cultura de corrimento cervical é a suspeita da presença de uma DST.

► Testes específicos

A. Herpes-vírus humano

O herpes-vírus humano (HSV) (herpes genital, ambos tipos 1 e 2) é uma lesão vulvar frequentemente observada (ver Capítulo 43). Ela pode ser diagnosticada por um citopatologista, que encontra mudanças celulares típicas. Outros métodos que são mais precisos e usados com mais frequência para a detecção da infecção por HSV incluem cultura e identificação do vírus usando a técnica da reação em cadeia da polimerase (RCP).

B. Papilomavírus humano

A infecção por papilomavírus humano (HPV) está associada com o desenvolvimento de verrugas genitais e a ocorrência de lesões intraepiteliais vaginais e cervicais. Algumas destas lesões são pré-cancerígenas ou cancerígenas iniciais. Diferentes subtipos de HPV estão ligados a mudanças epiteliais benignas ou mais agressivas. Os diferentes subtipos podem ser identificados por impressões digitais específicas obtidas dos produtos da PCR.

C. Infecções por clamídia e gonorreia

Estas infecções sexualmente transmissíveis são as duas infecções mais predominantes, com a clamídia sendo a mais comum. Elas são encontradas com mais frequência em mulheres que tiveram vários parceiros sexuais e naquelas que não usam métodos de

barreira de contracepção. O teste de amplificação do ácido nucleico é o método de diagnóstico mais comumente usado, com uma sensibilidade superior a 90%.

D. Vírus da imunodeficiência humana

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) se tornou um dos problemas médicos mais difíceis, presente para todos os médicos. A necessidade de rastrear para o HIV na população geral se tornou mais urgente visto que o maior aumento na incidência é observado em mulheres jovens heterossexuais sexualmente ativas sem outros fatores de risco. Um exame sérico acurado está disponível para o diagnóstico. Antes da coleta do sangue, o clínico pode discutir com a paciente a precisão do teste sanguíneo para o diagnóstico da presença de HIV. A paciente deve estar ciente de que existem testes falso-positivos infrequentes e uma “janela” durante a qual o teste pode ser falsamente negativo antes do desenvolvimento dos anticorpos. No presente, um consentimento escrito deve ser assinado pela paciente antes da coleta do sangue.

► Outros testes específicos

Os procedimentos laboratoriais diagnósticos específicos podem ser indicados para algumas das doenças venéreas menos comuns (p.ex., linfogranuloma venéreo e hepatite B e C). Um teste de rastreamento para detectar colonização pelo *Streptococcus B* é indicado entre 35 a 37 semanas de gestação. Um *swab* para cultura da parte inferior da vagina, seguido pelo ânus, é recomendado. Estes testes são abordados com as doenças específicas em outros capítulos deste livro.

► Teste de gravidez

O teste de gravidez é abordado no Capítulo 6.

► Esfregaço de Papanicolaou da cérvix

O esfregaço de Papanicolaou é uma importante parte do exame ginecológico. A frequência da necessidade deste teste foi recentemente revisada. As estatísticas epidemiológicas têm levado a US Preventive Services Task Force a recomendar que, para a mulher normal que se submeteu a três esfregaços de Papanicolaou normais, um teste de Papanicolaou a cada dois ou três anos é adequado. Esta recomendação é baseada na observação de que a maioria dos cânceres cervicais é de crescimento lento. O American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda rastreamento com esfregaço de Papanicolaou anual a partir de três anos após o início das relações sexuais, mas antes dos 21 anos. Para mulheres com idade entre 30 e 64 anos, a frequência do rastreamento pode ser reduzida para cada 2 a 3 anos após três esfregaços de Papanicolaou negativos consecutivos. As pacientes em risco, incluindo mulheres com múltiplos parceiros sexuais, história de DST, condiloma genital ou esfregaços de Papanicolaou prévios anormais; mulheres que estão recebendo terapia por imunossupressão; mulheres infectadas pelo HIV; ou mulheres que foram expostas ao dietilstilbestrol (DES) *in utero*, devem continuar a ser anualmente rastreadas.

As mulheres que são HIV-positivas devem realizar teste de citologia cervical a cada seis meses após o diagnóstico, e então anualmente após dois resultados de testes normais consecutivos. A condição de vacinação para HPV não muda estas recomendações de rastreamento de citologia cervical. O médico pode considerar a interrupção da citologia cervical aos 65 a 70 anos de idade se a paciente tiver tido três ou mais resultados normais em sequência, nenhum resultado de teste anormal em 10 anos, nenhuma história de câncer cervical e nenhuma história de exposição ao DES *in utero*, for HIV-negativa, não estiver imunodeprimida e não ter outros fatores de risco para contrair DST novamente; se a citologia cervical for interrompida, o médico deve revisar anualmente os fatores de risco para avaliar a necessidade de um reinício do rastreamento.

Com exceção das mudanças pré-malignas e malignas, o citologista pode com frequência suspeitar de outras condições locais. Infecções virais, como HSV, HPV e condiloma acuminado, podem ser observadas como mudanças nas mucosas. A actinomicose e infecções por *Trichomonas* podem ser detectadas por um esfregaço de Papanicolaou.

O esfregaço de Papanicolaou é somente um teste de rastreamento. Testes positivos são uma indicação para procedimentos diagnósticos posteriores, como colposcopia, curetagem endocervical, biópsia cervical ou conização, biópsia endometrial ou D&C. O esfregaço de Papanicolaou adequadamente coletado pode levar com precisão ao diagnóstico de carcinoma da cérvix em aproximadamente 95% dos casos. O esfregaço de Papanicolaou também é útil na detecção de anormalidades endometriais como pólipos endometriais, hiperplasia e cânceres, mas detecta menos de 50% dos casos.

As técnicas para a coleta de um esfregaço de Papanicolaou podem variar, mas a seguinte é um procedimento comum.

A paciente não deve ter usado ducha por pelo menos 24 horas antes do exame e não deve estar menstruada. O espéculo é colocado na vagina após ter sido lubrificada apenas com água. Com a cérvix exposta, uma espátula de madeira ou plástica especialmente projetada é aplicada à cérvix e girada 360° para raspar levemente a superfície e pegar células da junção escamo colunar do orifício cervical. Depois, um aplicador com ponta de algodão ou pequena escova é inserido na endocérvice e girado 360°. Os dois espécimes podem ser misturados ou colocados separadamente na lâmina, de acordo com a preferência do médico. Um fixador é imediatamente aplicado para prevenir a secagem no ar, o que poderia comprometer a interpretação. A lâmina é mandada para o laboratório com uma planilha de identificação contendo a história e os achados pertinentes (ver Figura 35-6). Outro método chamado de ThinPrep automatiza a preparação da lâmina para o esfregaço de Papanicolaou de modo que a variabilidade introduzida pelo médico que prepara a própria lâmina não seja um fator. Com este método, o espécime é colocado em um meio de base líquida e mandado ao laboratório. Além disso, a técnica ThinPrep diminui a taxa de esfregaços mostrando células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), diminuindo desse modo a necessidade de avaliações colposcópicas. Por estas razões, em muitas partes do país, a técnica de ThinPrep tem substituído o esfregaço de Papanicolaou convencional. Contudo, quaisquer vantagens da técnica com base líquida sobre o método

convencional em termos de sensibilidade e especificidade não estão claras.

O meio com base líquida permite o teste de HPV de alto risco, os subtipos mais comuns sendo 16, 18, 31, 33 e 35. O teste para HPV de alto risco foi proposto pela American Society for Colposcopy and Cervical Pathology como um método de avaliação e seleção de pacientes com resultados de esfregaço de Papanicolaou de ASCUS. Se não houver presença de HPV de alto risco no esfregaço de Papanicolaou com ASCUS, estas mulheres então podem ser acompanhadas com a repetição do esfregaço de Papanicolaou em 1 ano, similar àquelas que tiveram um esfregaço de Papanicolaou negativo. As pacientes conhecidas por terem um subtipo de HPV de alto risco devem se submeter à avaliação colposcópica.

Os laudos laboratoriais do esfregaço de Papanicolaou usam a classificação cito-histológica de Bethesda, que tem defendido um sistema de registro padronizado para relatos citológicos. O Capítulo 48 aborda a nomenclatura recentemente atualizada.

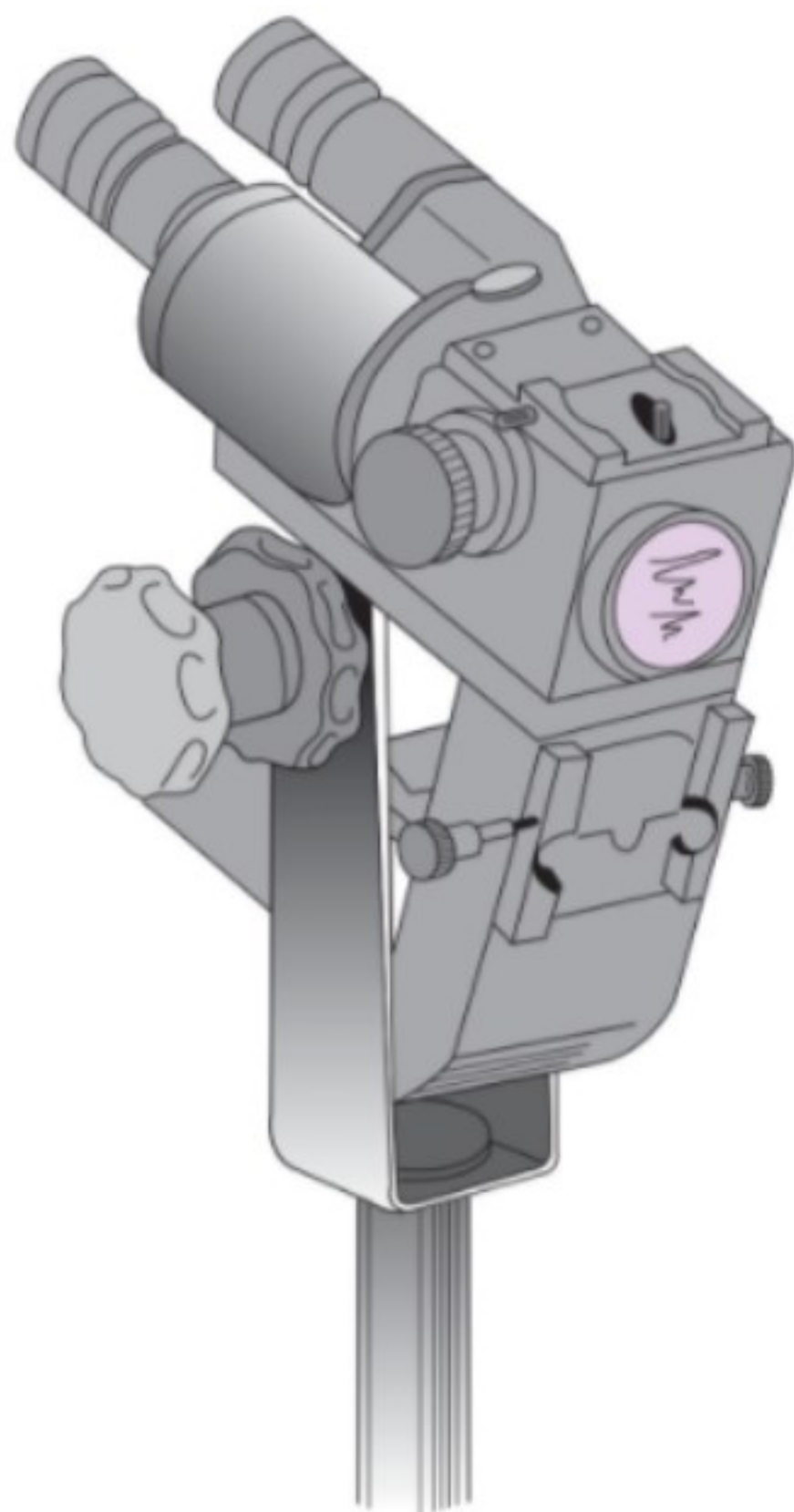
As alternativas ao esfregaço de Papanicolaou tradicional estão sendo avaliadas em uma tentativa de diminuir os resultados de esfregaço de Papanicolaou falso-negativos e falso-positivos. A evidência indica que o rastreamento computadorizado dos esfregaços de Papanicolaou pode diminuir a probabilidade de perder patologias significativas. Vários métodos de rastreamento computadorizado foram desenvolvidos para ajudar o olho humano a detectar anormalidades, embora nenhum sistema tenha ainda obtido ampla aceitação.

► Colposcopia

O colposcópio é um microscópio binocular usado para visualização direta da cérvix (Fig. 35-13). Uma magnificação tão alta quanto 60 X está disponível, mas o instrumento mais popular em uso clínico tem magnificação de 13,5 X, o que efetivamente preenche o hiato entre o que pode ser visto a olho nu e pelo microscópio. Alguns colposcópios são equipados com uma câmera para registros fotográficos simples ou em série das condições patológicas.

A colposcopia não substitui outros métodos de diagnosticar anormalidades da cérvix; ao contrário, ela é uma importante ferramenta adicional. Os mais importantes dois grupos de pacientes que podem se beneficiar com seu uso são (1) pacientes com esfregaço de Papanicolaou anormal e (2) filhas de mulheres expostas ao DES, que podem ter displasia da vagina ou da cérvix (ver Capítulo 40).

O coloposcopista está apto a observar áreas de displasia celular e anormalidades vasculares ou teciduais não visíveis de outro modo, o que torna possível a seleção de áreas mais favoráveis à biópsia. Colorações e outros agentes químicos também são usados para melhorar a visualização. O colposcópio tem reduzido a necessidade de executar biópsias cervicais às cegas para as quais a taxa de achados anormais é baixa. Além disso, a necessidade de uma biópsia por conização, um procedimento com alta taxa de morbidade, tem sido grandemente reduzida. Assim, o colposcopista experiente está apto a encontrar lesões cervicais focais, obter a biópsia direcionada aos locais mais apropriados e tomar decisões sobre a terapia mais adequada baseado em grande parte no que é visto por meio do colposcópio.



▲ **Figura 35-13** Colposcópio de Zeiss.

► Histeroscopia

A histeroscopia permite ao ginecologista examinar a cavidade uterina por meio de um instrumento de fibra ótica, chamado de histeroscópio. Além disso, intervenções cirúrgicas como polipectomia, miomectomia, septectomia e ressecção das adesões intrauterinas podem ser feitas via histeroscópio. De modo a inspecionar o interior do útero com o histeroscópio, a cavidade uterina é inflada com uma solução (geralmente salina, mas outras soluções como glicina ou dextrana podem ser usadas) ou por insuflação com dióxido de carbono. A histeroscopia diagnóstica é geralmente executada sem sedação; contudo, a sedação intravenosa, o bloqueio paracervical ou anestesia geral são muitas vezes adequados para histeroscopia operatórias.

As aplicações da histeroscopia incluem avaliação para sangramento uterino anormal, ressecção de sinéquias uterinas e septos, remoção de pólipos e dispositivos intrauterinos (DIU), ressecção de miomas submucosos e ablação endometrial. A maioria destas manobras terapêuticas requer manipulação extensa, assim, a anestesia regional ou local é requerida.

A histeroscopia deve ser feita apenas por médicos com treinamento adequado. A ponta do instrumento deve ser inserida logo além do orifício cervical interno e então lentamente avançada,

com a distensão adequada sob observação direta. A histeroscopia é mais frequentemente usada em conjunto com outros procedimentos operatórios, como a curetagem e a laparoscopia.

A falha da histeroscopia pode ser o resultado da estenose cervical, distensão inadequada da cavidade uterina, sangramento ou secreção excessiva de muco. As complicações mais comuns incluem perfuração, sangramento e infecção. A perfuração do útero geralmente ocorre no fundo. A menos que uma víscera seja danificada ou um sangramento interno se desenvolva, o reparo cirúrgico pode não ser necessário. Sangramentos geralmente cedem, mas a fulguração após tentativas de remover pólipos ou miomas pode ser requerida para, em alguns casos, interromper o sangramento. Parametrite ou salpingite, raramente observada, em geral necessita de terapia com antibiótico. O extravasamento intravascular de líquido ou gás proveniente da histeroscopia muitas vezes não se torna clinicamente significativo, mas está associado a consequências graves como hiponatremia, embolia de ar, edema cerebral e até mesmo morte.

► Culdocentese

A passagem de uma agulha no fundo de saco — culdocentese — de modo a obter líquido do fundo de saco de Douglas é um procedimento diagnóstico que pode ser feito no consultório ou em uma sala de tratamento hospitalar (Fig. 35-14). O tipo de líquido obtido indica o tipo de lesão intraperitoneal (p.ex., sanguinolenta com uma gravidez ectópica rota, pus com salpingite aguda ou líquido ascítico com células malignas no câncer). Com os refinamentos na tecnologia de ultrassonografia permitindo uma avaliação mais definitiva da patologia pélvica, a culdocentese raramente é executada hoje em dia.

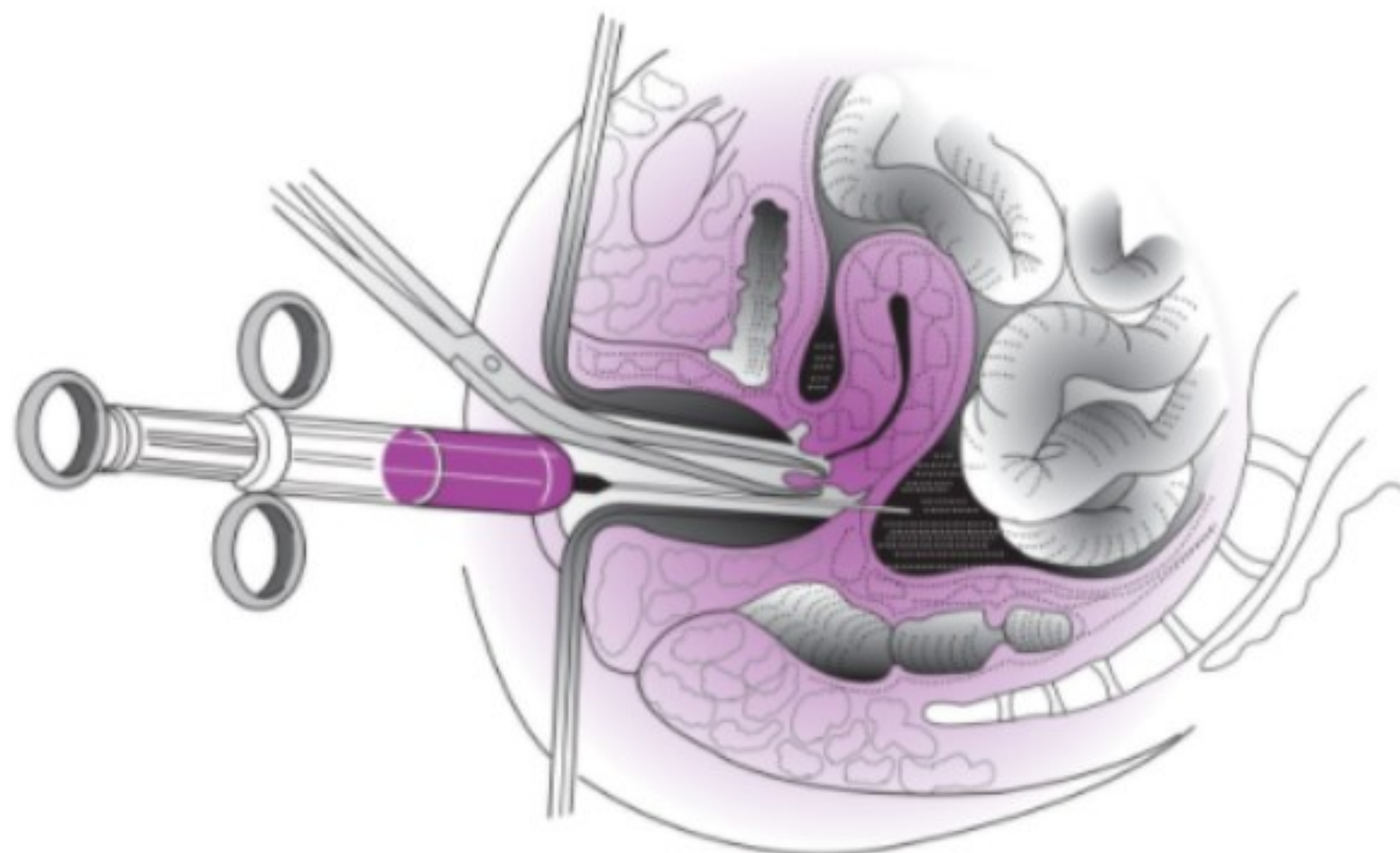
► Procedimentos diagnósticos radiográficos

Muitos procedimentos radiológicos comuns podem ser úteis no diagnóstico das condições pélvicas. O “filme simples” mostra lesões calcificadas, dentes ou um anel de um cisto dermoide e indica outras massas pélvicas por sombras ou alças intestinais deslocadas. O uso de meio de contraste frequentemente é indicado para ajudar a delinear massas pélvicas ou para eliminar lesões metastáticas. Enema baritado, série gastrointestinal superior, urograma e cistograma intravenoso podem ser úteis. Com a melhora das tecnologias como ultrassonografia, exame de TC e RM, o uso de “filmes simples” para o diagnóstico de anormalidades ginecológicas se tornou menos frequente.

► Histerografia e histerossonografia

A cavidade uterina e os lumens dos oviductos podem ser delineados pela instilação de meio de contraste por meio da cérvice, seguida por observações fluoroscópicas ou filme. A técnica foi primeiro amplamente usada para o diagnóstico da doença tubária como parte da investigação de mulheres inférteis. O seu uso agora está sendo estendido para a investigação da doença uterina.

Para diagnosticar a permeabilidade da tuba ou oclusão, o meio é instilado através de uma cânula cervical. O preenchimento da cavidade uterina e a disseminação do meio através das



▲ **Figura 35-14** Culdocentese

tubas são observados via fluoroscópio, com o radiologista obtendo filmes em intervalos para investigação subsequente, mais definitiva. Se não houver presença de oclusão, o meio atingirá a extremidade fimbriada da tuba e derramará na pelve — evidência de permeabilidade da tuba. Este procedimento pode revelar anormalidade do útero (p.ex., malformação congênita, miomas submucosos ou pólipos endometriais).

Outra técnica que está ganhando aceitação é a histerossografia, na qual a cavidade uterina é preenchida com líquido enquanto a ultrassonografia é usado para delinear a arquitetura da cavidade endometrial e detectar um derramamento por meio das tubas uterinas. Assim, fica mais fácil de diagnosticar anormalidades intrauterinas, como pólipos ou miomas e permeabilidade da tuba.

► **Angiografia**

A angiografia é o uso de meio de contraste radiográfico para visualizar o sistema vascular sanguíneo. Com a demonstração do padrão vascular de uma área, tumores ou outras anormalidades podem ser delineados. A angiografia também é usada para delinear o sangramento contínuo dos vasos pélvicos no pós-operatório, para visualizar o sangramento da infiltração por câncer em pacientes cancerígenas, para embolizar as artérias uterinas de modo a tratar da hemorragia pós-parto após os partos vaginal e de cesariana, para diminuir o sangramento agudo em casos de gestações cervicais ou cornuais e/ou para reduzir o tamanho dos miomas uterinos. Estes vasos podem então ser embolizados via tecidos sintéticos para interromper o sangramento ou indicar terapia que possa prevenir a necessidade de uma operação abdominal importante em uma paciente altamente comprometida.

► **Tomografia computadorizada**

O exame de TC é uma técnica de imagem diagnóstica que fornece imagens bidimensionais de alta resolução. O exame de TC

obtem imagens transversais por meio do corpo em intervalos muito próximos de modo que múltiplas “fatias” do corpo sejam obtidas. O feixe de transmissão é medido e calculado por meio de uma gama de sensores que são aproximadamente 100 vezes mais sensíveis do que os raios X convencionais. O computador é capaz de traduzir as densidades de diferentes tipos de tecidos em quadros de escala cinza que podem ser lidos em um filme de raio X ou em um monitor.

Os meios de contraste podem ser administrados oral, intravenosa ou retalmente. Eles são usados para realçar os sistemas gastrointestinal e urinário, ajudando, assim, a diferenciar estes sistemas de órgãos dos órgãos reprodutivos pélvicos. Na ginecologia, o exame de TC é mais útil em diagnosticar com precisão a linfadenopatia retroperitoneal associada com malignidades. Também tem sido usado para determinar a profundidade da invasão miometrial no carcinoma endometrial bem como a disseminação intrauterina. Ele é uma ferramenta precisa para localização de abscessos pélvicos que não podem ser localizados pela ultrassonografia. Muitas vezes uma agulha pode ser colocada em uma bolsa de abscesso para drenar o abscesso e determinar qual organismo pode estar envolvido. A tromboflebite pélvica muitas vezes pode ser diagnosticada pelo exame de TC como um adjunto à suspeita clínica. Anormalidades comuns como cistos ovarianos e miomas são facilmente diagnosticados (Fig. 35-15).

► **Imagem por ressonância magnética**

A RM é uma técnica de imagem diagnóstica que cria uma imagem de alta resolução, transversal do corpo, como um exame de TC. A técnica é baseada nas ondas de rádio que o corpo absorve a partir da máquina. Uma pequena quantidade desta energia é absorvida pelos núcleos nos vários tecidos. Estes núcleos agem como pequenas barras magnéticas e são influenciados pelo campo magnético criado pelo aparelho. Estes núcleos emitem então algumas das ondas de rádio de volta a partir do corpo. As ondas são apanhadas por receptores sensíveis e sofisticados e



▲ **Figura 35-15** Exame de tomografia computadorizada da pelve mostrando um útero miomatoso grande com três miomas calcificados no corpo do útero (Reproduzida, com permissão, da Dra. Barbara Carter, New England Medical Center, Boston, MA).

estes sinais são traduzidos em imagens pela tecnologia de computadores.

As vantagens da RM incluem o fato de que ela usa radioterapia não ionizante que não tem efeitos adversos ou nocivos para o corpo. A RM é superior ao TC em sua capacidade de diferenciar entre os vários tipos de tecido, incluindo massas inflamatórias, cânceres e metabolismo tecidual anormal. As suas desvantagens são principalmente seu alto custo e sua pobre demonstração das calcificações. Seu principal uso na ginecologia parece ser o estadiamento e o acompanhamento de cânceres pélvicos. A RM na obstetrícia é usada principalmente como um adjunto ao diagnóstico pré-natal ultrassonográfico das anomalias fetais. Ela permite múltiplos cortes de imagens que podem ajudar a decifrar as anomalias complexas. Outros potenciais usos da RM incluem avaliação do fluxo sanguíneo placentário e performance acurada da pelvimetria.

► Ultrassonografia

A ultrassonografia registra ondas sonoras de alta frequência à medida que elas são refletidas de estruturas anatômicas. À medida que as ondas sonoras passam pelos tecidos, elas encontram densidades acústicas variáveis. Cada um destes tecidos devolve um eco diferente, dependendo da quantidade de energia refletida. Este sinal de eco pode ser medido e convertido em uma

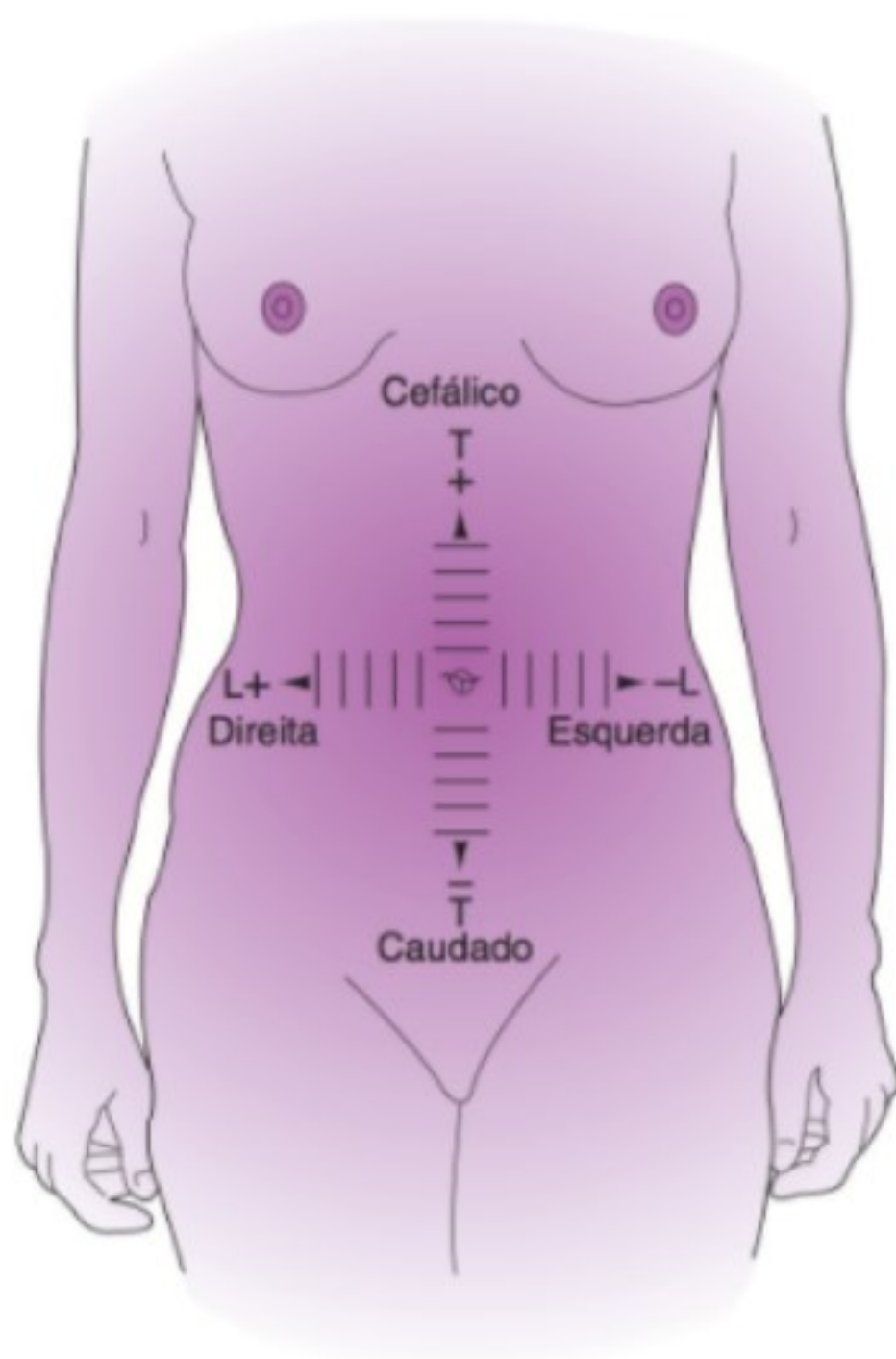
imagem bidimensional da área sob exame, com as densidades relativas mostradas como diferentes tons de cinza.

A ultrassonografia é um procedimento simples e indolor que tem a vantagem adicional de ser livre de qualquer perigo da radioterapia. Ela é especialmente útil em pacientes nas quais o exame pélvico adequado pode ser difícil, como em crianças, mulheres virgens, e pacientes obesas e não cooperativas.

A pelve e o abdome inferior são rastreados e registrados em intervalos regulares de distância, usando um *scanner* de setor que fornece um quadro bidimensional mais bem acabado do que o *scanner* de matriz linear (Fig. 35-16). Em geral, o rastreamento abdominal é executado com a bexiga cheia; esta condição eleva o útero para fora da pelve, desloca as alças intestinais cheias de ar e fornece ao profissional um índice de densidade — uma “janela” ultrassonográfica diferenciando os órgãos pélvicos.

A ultrassonografia pode ser útil no diagnóstico de quase qualquer anormalidade pélvica, bem como todas as estruturas, normais e anormais, geralmente podem ser demonstradas. Na maioria dos casos, um quadro clínico foi desenvolvido — por história, exame físico, ou os dois — antes das ultrassonografias serem obtidas. Assim, o rastreamento muitas vezes corrobora a impressão clínica, mas ele pode também revelar uma condição inesperada da qual os médicos devem ter conhecimento.

Existem muitas indicações para a ultrassonografia. A gravidez inicial normal pode ser detectada, bem como as gestações



▲ **Figura 35-16** Planos de ultrassonogramas.

patológicas como abortamentos incompletos e retidos e molas hidatidiformes. A ultrassonografia pode ser extremamente útil em evitar a placenta e o feto durante a amniocentese durante o segundo trimestre. As utilizações do exame de ultrassonografia na obstetrícia são abordadas em outra parte deste livro.

A ultrassonografia pode ser usada para localizar um DIU perdido ou um corpo estranho na vagina de uma criança. As malformações congênitas como útero bicornio ou agenesia vaginal são com frequência, mas nem sempre, detectadas. O desenvolvimento de um exame de TC tridimensional tem introduzido esta tecnologia ao diagnóstico mais preciso de anormalidades uterinas congênitas.

O exame por ultrassonografia é útil na colocação de sondas uterinas para radioterapia de câncer endometrial e para orientação durante os procedimentos de abortamento de segundo trimestre.

Um dos empregos mais comuns para ultrassonografia é o diagnóstico de massas pélvicas. Muitas vezes devido à sua localização, inserção e densidade, os miomas podem ser diagnosticados sem grande dificuldade (Fig. 35-17A).

As massas anexiais podem ser encontradas com relativa facilidade por meio da ultrassonografia, embora um diagnóstico preciso seja mais difícil devido aos vários tipos de massas anexiais que podem ser encontrados (Fig. 35-17B e C).

Os cistos ovarianos podem ser descritos como uniloculados ou multiloculados, totalmente preenchidos com líquido ou parcialmente sólidos. Uma massa anexial comum, o cisto dermoide,

pode ter achados de ultrassonografia característicos devido ao tecido adiposo e às densidades ósseas observadas nestes cistos (Fig. 35-17D). Os abscessos pélvicos podem ser diagnosticados pela ultrassonografia, especialmente se uma área de abscesso grande bem-encapsulada estiver presente.

Além do exame abdominal tradicional, o exame de sonda vaginal se tornou uma modalidade útil. A sonda vaginal é usada para determinação de gestações iniciais e pode diagnosticar uma gestação de até cinco semanas a partir da DUM. A sonda ultrassonográfica vaginal é capaz de visualizar gestações ectópicas com bastante precisão.

A ultrassonografia é comumente empregada para diagnosticar cistos ovarianos, especialmente em pacientes obesas, nas quais os exames abdominais têm uso limitado. O exame vaginal é usado muitas vezes para determinar o tamanho do folículo com a fertilização *in vitro* e para prognosticar o melhor momento para a recuperação do óvulo.

As inovações nas sondas de ultrassonografia e os processos computadorizados da obtenção de imagens permitem o desenvolvimento de aparelhos de ultrassonografia tridimensionais. As imagens tridimensionais ajudam a avaliar com precisão achados normais e anormais, como a forma e a cavidade uterina, massas pélvicas e malformações fetais.

► Laser de dióxido de carbono

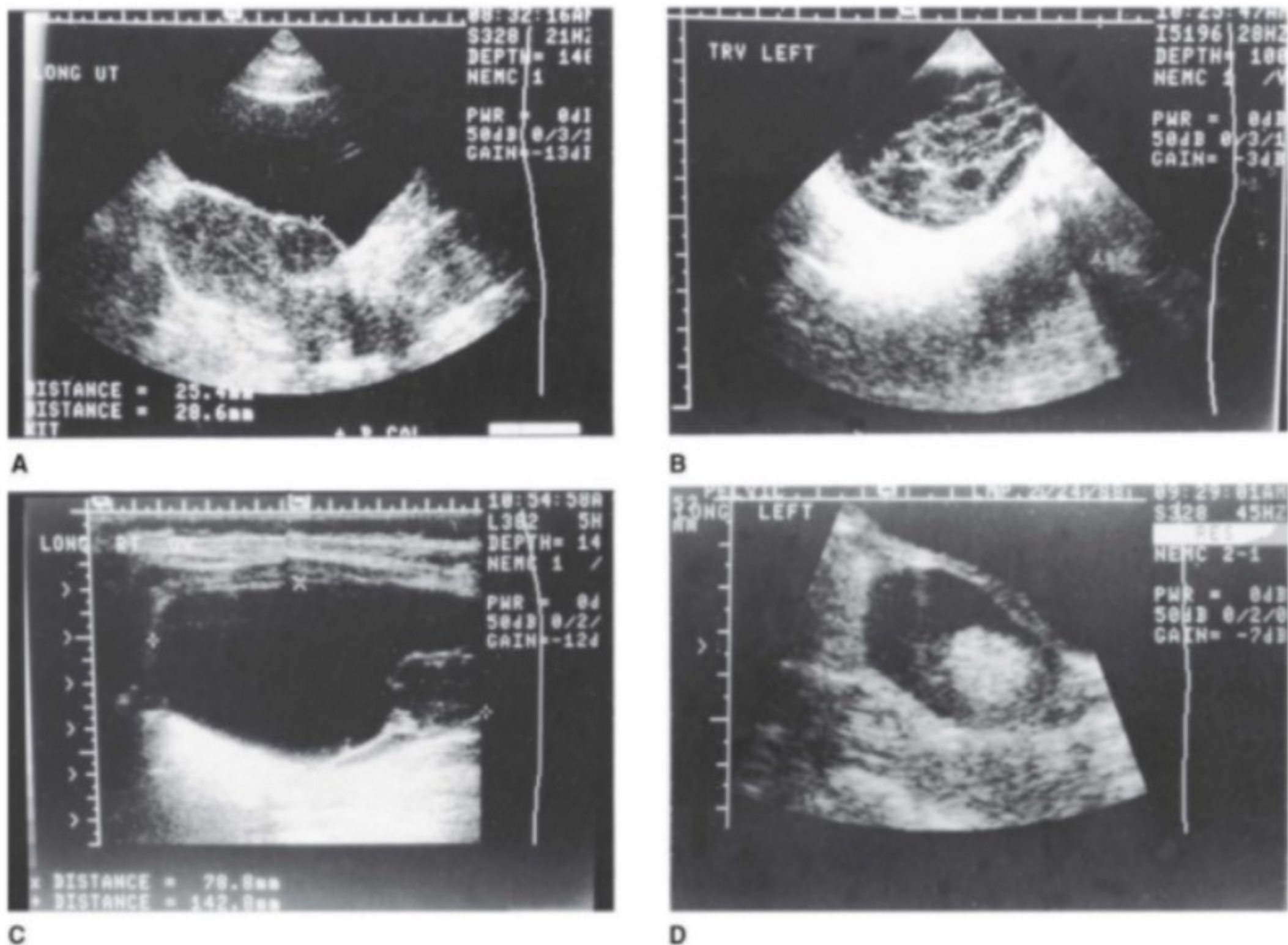
A vaporização tecidual controlada por laser é uma modalidade para o tratamento de condiloma e displasia cervical, vaginal ou perineal. Ela também pode ser utilizada para conização da cérvice para diagnóstico de displasia ou carcinoma dentro do canal cervical.

O procedimento de vaporização não é difícil, mas o treinamento é essencial, especialmente quanto à física da luz do laser e aos riscos potenciais da terapia a laser não apenas para a paciente, mas para o profissional e para outros nas proximidades. A preparação antisséptica da vagina deve ser cuidadosa para evitar trauma ao tecido que será histologicamente examinado. A anestesia local, com ou sem sedação intravenosa preliminar, geralmente é adequada.

As vantagens do método a laser da conização cervical incluem pouca ou nenhuma dor; uma baixa incidência de infecção, porque o feixe esteriliza os tecidos; diminuição da perda sanguínea, porque o instrumento a laser — em um nível de energia diminuído — é um agente hemostático; menor necrose tecidual do que ocorre com o eletrocautério (mas provavelmente a mesma da excisão por um instrumento afiado); e uma diminuição na incidência de estenose cervical pós-operatória.

► Cirurgia com alça de alta frequência

A cirurgia de alta frequência (LEEP — *Loop Electrosurgical Excision Procedure*) é outra modalidade de terapia para lesões vulvares ou cervicais. A LEEP usa uma corrente alternada de baixa voltagem, alta frequência, que limita o dano térmico, mas ao mesmo tempo possui boas propriedades hemostáticas. É mais comumente usada para excisão do condiloma vulvar e displasias cervicais e para biópsia por conização da cérvice. Ela substituiu as biópsias por conização a frio e por conização a laser para o tratamento da maioria das displasias cervicais.



▲ **Figura 35-17** **A:** Visão longitudinal do útero com mioma anterior realçado pelo "x"; bexiga anterior. **B:** Seção transversa no meio de um endometrioma com loculações múltiplas e debris. **C:** Visão longitudinal do grande cisto ovariano realçada pelo "+" e "x" com uma área multicística focal. **D:** Visão longitudinal de um cisto dermoide mostrando áreas de gordura dentro do cisto.

A técnica requer o uso de anestesia local seguida pelo uso de uma unidade de cautério com anel metálico que cauteriza e corta o tecido desejado. Alças de vários tamanhos são usadas para espécimes de diferentes tamanhos. As principais vantagens da LEEP são sua utilidade em um ambiente de consultório com custo de equipamento mais baixo, prejuízo mínimo ao tecido circundante e baixa morbidade.

Vassilakos P, Schwartz D, de Marval, F, et al. Biopsy-based comparison of liquid-base, thin-layer preparations to conventional Pap smear. *J Reprod Med* 2000;45:11-16. PMID: 10664916.

Wright T, Massad LS, Dunton CJ, et al. Interim guidelines for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2004;103:304-309. PMID: 17917566.

Micah J. Hill, DO
Alan H. DeCherney, MD

RELATO DE CASO

C.O. é uma mulher branca de 29 anos de idade que se apresentou com uma história de infertilidade por vários anos, seguida por uma história de abortamentos recorrentes.

Sua história médica pregressa e cirúrgica anterior era negativa. Na história ginecológica, ela relatou que tinha dismenorria grave por vários anos que aliviava com uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais. Seu ginecologista encontrou um nível baixo de progesterona na fase lútea e a tratou com 50 mg de citrato de clomifeno nos dias 5 a 9 do ciclo.

Ela respondeu bem à medicação, com uma concepção subsequente. A gravidez resultou em um aborto espontâneo cinco semanas depois. Não foi preciso fazer dilatação e curetagem (D&C) e a paciente se recuperou bem. Ela ainda era incapaz de engravidar sem auxílio de medicação, então novamente ela recebeu terapia com citrato de clomifeno. Mais uma vez, ela engravidou e teve um aborto espontâneo — desta vez com sete semanas de gestação. Não foi realizada D&C.

A paciente foi avaliada por perdas de gravidez recorrentes. O cariótipo era normal para ela e seu parceiro. A avaliação hormonal foi normal com exceção de um nível baixo de progesterona no meio da fase lútea. Os rastreamentos imunológicos e infecciosos não revelaram uma causa para as perdas recorrentes. A histerossalpingografia (HSG) demonstrou um defeito de enchimento na linha média.

A paciente foi informada sobre os resultados e sobre a possibilidade de futuros abortamentos. A necessidade de avaliação adicional e possível reparo realizado por meio de uma abordagem abdominal ou histeroscópica, junto com seus riscos e benefícios, foi cuidadosamente explicada à paciente. Ela escolheu tentar terapia com citrato de clomifeno mais uma vez e esperava evitar cirurgia.

Na oitava semana de gestação, a ultrassonografia vaginal (US) revelou atividade cardíaca fetal positiva em uma ovulação induzida por citrato de clomifeno. Enquanto ainda tomava progesterona micronizada 100 mg, 3 vezes ao dia, ela foi encaminhada ao ginecologista para cuidado obstétrico de rotina. Com 12 semanas de gestação, a paciente teve um aborto incompleto

que necessitou de D&C. Ela se recuperou sem problemas e mais tarde retornou ao consultório para fazer outra avaliação e tratamento.

Vários meses se passaram até ser realizada uma histeroscopia/laparoscopia, que revelou um septo intrauterino de base ampla e endometriose de estágio I. Para avaliar a profundidade e a largura do septo, foi utilizada uma sonda laparoscópica de 7,5 Hz LaparoScan (EndoMedix, Irvine, CA) durante o procedimento. O septo foi removido com histeroscopia com ressectoscópio com alça em 40-W. Após a ressecção, a sonda ultrassônica foi utilizada novamente para medir a espessura do miométrio e verificar a ressecção do septo. Uma sonda de Foley 18-F de 30 mL com a ponta distal ressecada foi colocado no fundo do útero e inflado. A paciente recebeu alta e iniciou tratamento consistindo em um antibiótico de amplo espectro e 2,5 mg de estrogênio conjugado diariamente.

DISCUSSÃO

O novo milênio viu uma proliferação de técnicas de imagem utilizadas na prática médica. A pesquisa sobre o desenvolvimento, o aperfeiçoamento e a aplicação das técnicas de imagem em ginecologia é aparente na literatura.

A HSG tem sido considerada o padrão-ouro para adquirir imagem do corpo uterino para distúrbios benignos (miomas submucosos, pólipos submucosos, localização de oclusão tubária e avaliação dos defeitos de fusão müllerianos) e doença maligna (carcinoma endometrial). No caso relatado, imagens-padrão foram obtidas e a cérvix foi preparada após assegurar os seguintes aspectos: posição do útero, ausência de sensibilidade pélvica e teste de gravidez negativo. O meio de contraste solúvel em água foi injetado na cavidade uterina e filmes oblíquos e anteroposteriores foram obtidos. Esses filmes mostraram um defeito de enchimento uterino na linha média do tipo geralmente visto nos úteros septado ou bicornio.

As US realizadas nessa paciente durante suas gestações não mostraram o defeito de enchimento. Se suspeitado, o septo podia ter sido encontrado com um exame mais cuidadoso. Os

Quadro 36-1 Indicações para histerossonosalpingografia com infusão de solução salina

Histerossalpingografia com raio X anormal
Sangramento uterino anormal
Alergias a corantes com iodo
Amenorreia
Infertilidade

exames da última gravidez revelaram apenas uma gravidez excentricamente localizada que podia ser vista na US mesmo em úteros normalmente estruturados. Embora não fosse útil nesse momento, o exame de US do útero entre as concepções podia ter contribuído se utilizado com um meio de distensão. Isso é especialmente útil em pacientes alérgicas ao meio de contraste com iodo (Quadro 36-1). Essa técnica de HSG ultrassonográfica é realizada ocluindo-se a cérvix com um dispositivo injetor e distendendo o útero. O método pode demonstrar as cavidades separadas, bem como a possível diferença entre o útero septado e o bicornio, enquanto demonstra permeabilidade tubária. A técnica foi adotada por essa paciente durante sua ressecção de septo uterino, com a adição de contraste ultrassônico entre a cavidade endometrial e o septo e o miométrio. Os leitores são conduzidos aos muitos textos excelentes sobre US pélvica diagnóstica para instrução e discussão adicional dessas técnicas. O desenvolvimento de soluções de contraste "sonicada" pode acrescentar muito para a utilidade do US.

Usando duas câmeras de vídeo (uma para o ressectoscópio e a outra para o laparoscópio e a sonda de US laparoscópica LaparoScan), todos os aspectos da cirurgia foram avaliados. Essa configuração permitiu ao cirurgião visualizar adequadamente a cavidade uterina durante a ressecção e que outros profissionais na sala de operação acompanhassem o progresso da cirurgia. A videolaparoscopia permitiu a monitoração cuidadosa da superfície uterina e garantiu ao cirurgião que haveria menos probabilidade de uma perfuração uterina, uma complicação que pode resultar em lesão intestinal. A sonda de US laparoscópica com uma imagem dentro de uma imagem foi útil porque permitiu a visualização das duas cavidades separadas e a mensuração do comprimento e da largura do septo. Ela também permitiu que o operador demonstrasse a remoção completa do septo.

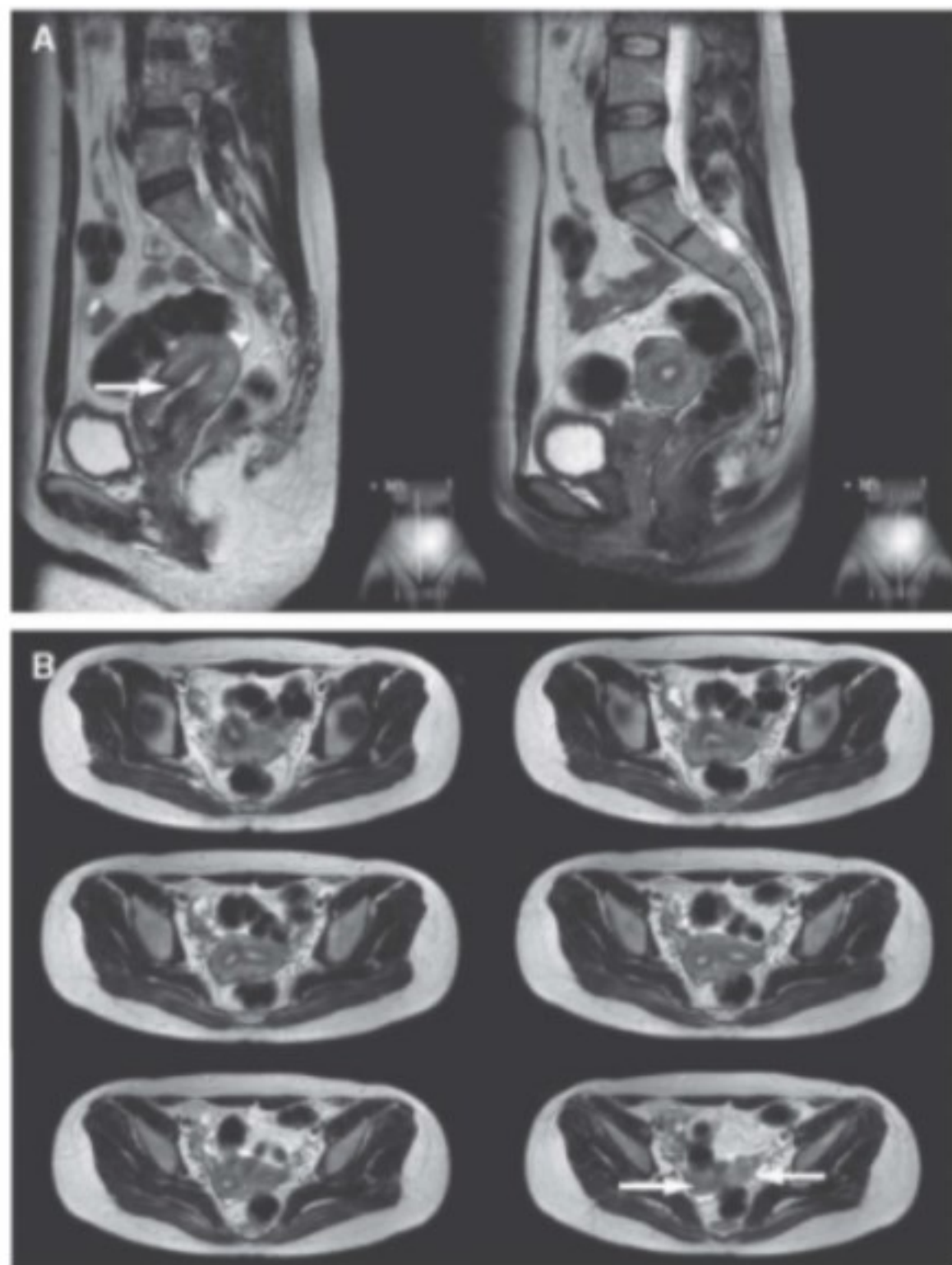
IMAGEM DO ÚTERO E DA CÉRVIX

Embora a radiografia simples seja uma das formas mais comuns de imagem em radiologia, raramente ela é o teste de escolha para identificar a patologia ginecológica. Contudo, ela pode ser utilizada para detectar leiomiomas calcificados, bem como um dispositivo intrauterino. Tais radiografias podem ajudar a determinar se um DIU foi expelido da cavidade uterina ou se penetrou na parede uterina e migrou para uma localização ectópica.

US pélvica, ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) são modalidades mais comuns na avaliação do útero e da cérvix. A US pélvica é a abordagem de imagem inicial mais comum no diagnóstico de doença uterina. As modalidades para US pélvica incluem uma abordagem transvaginal, abordagem transabdominal e histerossonosalpingografia com infusão de solução salina. A US pélvica desempenha um papel importante no diagnóstico de leiomiomas uterinos (submucosos, intramurais e subserosos) e de pólipos e na monitoração de desenvolvimento folicular na reprodução assistida. Em anos mais recentes, a ultrassonografia tridimensional (3D) foi avaliada em comparação ao US bidimensional (2D) e à histeroscopia. Salim e colaboradores mostraram que o US 3D é superior ao US 2D na mensuração de envolvimento intramural *versus* submucoso de leiomioma. Além disso, a US é muitas vezes o teste inicial para sugerir outra patologia tal como anomalias müllerianas e adenomiose. Ocasionalmente, a detecção e a localização de miomas, avaliação de seu tamanho e seu diagnóstico diferencial são difíceis. Nos casos de adenomiose, anomalias müllerianas ou informações adicionais necessárias sobre miomas, pode ser útil realizar RM da pelve. A RM produz imagens com resolução de tecido mole excelente e é útil para avaliação de anormalidades congênitas do útero, leiomiomas, adenomiose, doença trofoblástica gestacional e diagnóstico e estadiamento de carcinoma endometrial. A RM pode medir com precisão o volume do mioma, que ajuda a determinar se o manejo medicamentoso de miomas resultou em redução ou se os miomas tratados de forma conservadora estão crescendo. A degeneração maligna de miomas visualizados por RM, conforme descrito por alguns autores, permite intervenção precoce e apropriada.

A RM pode discernir de forma efetiva entre o útero septado e o bicornio, evitando, assim, a laparoscopia mais dispendiosa. A RM pode fornecer um quadro anatômico claro de defeitos de fusão müllerianos complicados (didelfo com septo vaginal transversal ou segmento uterino não comunicante) e permite planejamento adequado do reparo cirúrgico. Se a RM pélvica foi realizada na paciente no relato de caso inicial, a imagem provavelmente seria igual à da RM mostrada na Figura 36-1. (Ver revisão de achados de RM de defeitos de fusão müllerianos no Quadro 36-2).

Atualmente, a avaliação histopatológica de biópsias colposcópicas é requerida para diagnosticar câncer cervical e suas lesões precursoras. Contudo, a técnica é cara e muitas vezes requer um período de espera antes dos resultados histopatológicos estarem disponíveis e do tratamento necessário ser programado. Várias técnicas de imagem recentes que avaliam o epitélio cervical estão sob investigação. Técnicas ópticas, tais como retrodispersão elástica e espectroscopias de fluorescência e de Raman, foram utilizadas para examinar de forma não invasiva a morfologia do tecido e a composição bioquímica da cérvix. A tomografia de coerência óptica (OCT) é uma técnica de imagem não invasiva que utiliza luz coerente para formar imagens de estruturas de tecidos abaixo da superfície com 10 a 20 μm de resolução e até 1 mm de profundidade. Um estudo feito por Zuluaga e colaboradores mostrou que a análise quantitativa simples de imagens obtidas com um sistema de OCT pode ser utilizada para avaliação não invasiva de tecidos cervicais normais e anormais *in vivo*.



▲ **Figura 36-1** Ressonância magnética de um útero bicorne. (Reproduzida, com permissão, de Simons M. Hysteroscopic morcellator system can be used for removal of a uterine septum. *Fertil Steril* 2011;96(2):e118-121.)

A imagem de OCT pode ter aplicações amplas para rastreamento e detecção de malignidades cervicais e de seus precursores. Ela também pode ajudar no planejamento cirúrgico permitindo que os cirurgiões identifiquem margens *in vivo* sem necessidade de congelamento de exame.

IMAGEM DO ENDOMÉTRIO

A US pélvica tem sido usada para avaliar a cavidade uterina, e a espessura endometrial tem sido usada como um marcador para patologia endometrial. As seguintes orientações devem ser utilizadas para obter consistência interobservador na avaliação do endométrio. Obter medidas a partir da região média do fundo do útero no plano sagital. Obter a dimensão de dupla espessura máxima, lembrando de excluir a área hipoeoica entre o miométrio e o endométrio. Qualquer líquido entre as paredes anterior e posterior deve ser subtraído da medida total. A espessura endometrial varia de 4 a 8 mm durante a fase folicular e de 7 a 14 mm durante a fase lútea com uma aparência ecogênica uniforme.

As mulheres na pré-menopausa devem ser avaliadas durante a fase folicular inicial, imediatamente após a menstruação, quando o endométrio tem uma aparência linear uniforme. As mulheres na menopausa em geral possuem uma espessura endometrial inferior a 4 mm. As mulheres na menopausa que estão fazendo terapia de reposição hormonal (TRH) podem ter uma espessura endometrial que exceda 8 mm e uma pequena quantidade de líquido (mais de 1 mm) (Quadro 36-2).

Aproximadamente um quinto das pacientes com sangramento uterino anormal possuem miomas ou pólipos submucosos. Um estudo feito por Tur-Kaspa e colaboradores descobriu que 20% das pacientes inférteis tinham alguma anormalidade na histerossonografia (HISS): útero arqueado (15%), pólipos (13%), miomas submucosos (3%) e aderências (menos de 1%). Essas lesões podem ser detectadas por irregularidades na faixa endometrial ou por histerossonografia com infusão de solução salina (HISS), uma técnica que envolve infusão de solução salina para distender a cavidade uterina. Usando a HISS, um pólio aparece como uma lesão focal lisamente marginada que se projeta para dentro da cavidade endometrial. Kelekci e colaboradores mostraram as sensibilidades e especificidades para detectar lesões cavitárias com US transvaginal, HISS e histeroscopia como 56,3 e 72%, 81,3 e 100%, e 87,5 e 100%, respectivamente. As taxas de sensibilidade e de especificidade do US na detecção de patologia endometrial aumentam quando imagens de Power Doppler e de Doppler colorido são utilizadas. Contudo, uma amostra de tecido é necessária para fazer um diagnóstico definitivo e descartar malignidade em qualquer paciente que não está em terapia de reposição hormonal com uma espessura endometrial hiperecogênica superior a 4 mm.

O US 3D tem sido estudado para avaliação do endométrio. A capacidade de o US 3D produzir imagens coronais dos cornos pode aumentar levemente a sensibilidade da HISS para detectar lesões nessa localização que podem ser difíceis de avaliar de outra forma. As anormalidades endometriais que podem ser vistas em mulheres com malformações congênitas do útero podem melhor ser visualizadas com técnicas de US 3D. A US 3D também demonstrou ser uma técnica de mensuração válida para avaliar o volume. Contudo, a histeroscopia provavelmente se tornará o novo padrão-ouro para avaliar o endométrio por causa de sua capacidade em visualizá-lo diretamente e realizar biópsias conforme indicado. A técnica pode se tornar mais custo-efetiva à medida que a histeroscopia no consultório torna-se mais difundida. A avaliação do endométrio com ultrassonografia transvaginal como a ferramenta de rastreamento inicial, seguida por biópsia endometrial ou possivelmente histeroscopia, provavelmente se tornará o padrão de avaliação (Fig. 36-2).

Novas modalidades de imagem estão sob investigação para diminuir o número de exames de imagem muitas vezes solicitados na avaliação de infertilidade. Esses testes buscam avaliar a permeabilidade tubária, a arquitetura tubária, a cavidade uterina e o miométrio em um estudo. Unterweger e colaboradores mostraram que a histerossalpingografia com ressonância magnética dinâmica 3D (3D HSG-RMd) pode avaliar a permeabilidade tubária além da avaliação por RM do útero e das estruturas pélvicas. Histerossalpingografia virtual (HSGV) e

Quadro 36-2 Tipos de anomalias müllerianas e achados de RM associados

Classe e tipo	Nº	Achado
I: Agenesia/hipoplasia segmentar	7 (24%)	Agenesia: nenhum órgão identificável ou vestígio de tecido amorfo pequeno. Hipoplasia: útero pequeno para a idade da paciente, mantém relação corpo/cérvice adulto de 2:1, distância reduzida entre os cornos (< 2 cm), baixa intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2 com fraca diferenciação das zonas, largura endometrial/miometrial reduzida.
A. Vaginal	0	
B. Cervical	0	
C. Fúndica	0	
D. Tubária	0	
E. Combinada	7	
II: Útero unicorne	5 (17%)	Útero em forma de banana, largura normal do endométrio e do miométrio, razão endometrial/miometrial preservada.
A1. Corno rudimentar com endométrio	0	
(A) Comunica-se com a cavidade uterina principal	1	
(B) Não se comunica com a cavidade uterina principal	1	
A2. Corno rudimentar sem endométrio	3	
B. Sem corno rudimentar		
III: Didelfo	5 (17%)	Útero, cérvice e parte superior da vagina duplos e separados; cada cavidade uterina de volume normal; endométrio e miométrio de larguras normais; razão endometrial/miometrial normal.
IV: Útero bicornio	10 (34%)	Fundo uterino côncavo para fora ou achatado, dois cornos visíveis com distância entre os cornos aumentada (> 4 cm), alta intensidade de sinal no septo miometrial nas imagens ponderadas em T2 no nível do fundo do útero; alta intensidade de sinal no miométrio (sete pacientes) ou baixa intensidade de sinal no tecido fibroso no nível do segmento uterino inferior (três pacientes).
A. Completo	3	
B. Parcial	3	
C. Arquado	4	
V: Septado	2 (7%)	Fundo uterino convexo para fora, distância normal entre os cornos (2-4 cm), cada cavidade uterina reduzida em volume, largura e razão endometrial/miometrial normais, baixa intensidade de sinal no septo nas imagens ponderadas em T1 e em T2.
A. Completo	1	
B. Incompleto	1	

Por causa do arredondamento, as porcentagens não chegam a 100.

Reproduzido, com permissão, de Doyle MB. Magnetic resonance imaging in müllerian fusion defects. *J Reprod Med* 1992;37:33.

histerossalpingografia por TC *multislice* (HSG-TCMS) são testes similares, mas utilizam tecnologia de TC em vez de RM para avaliação. Embora esses testes sejam mais caros do que os procedimentos tradicionais, eles podem fornecer a informação previamente obtida a partir da US pélvica, HSG e RM/TC em uma modalidade radiológica única.

IMAGEM DOS OVÁRIOS

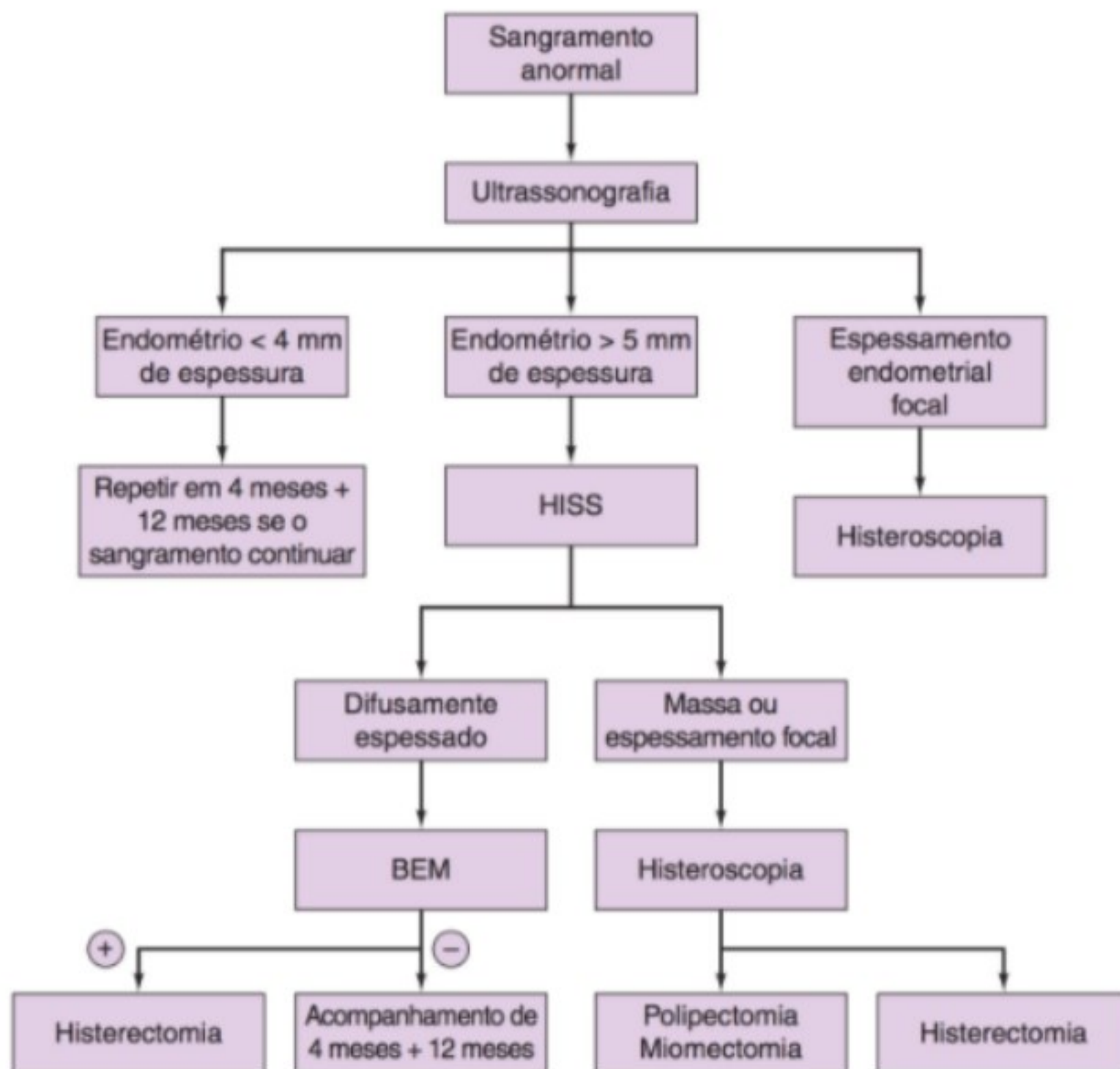
A radiografia plana do abdome ainda pode ser útil no diagnóstico de cistos dermóides do ovário, que são identificados pela presença de dentes calcificados. Contudo, estruturas císticas e sólidas do ovário são mais bem avaliadas atualmente por US transabdominal, US transvaginal (USTV), TC e RM.

A avaliação transvaginal do ovário muitas vezes é utilizada nos ciclos de reprodução assistida, no tratamento e na previsão de sucesso. Folículos antrais medem 2 a 10 mm de tamanho e aparecem como estruturas hipoeóicas dentro do ovário, sendo geralmente mensuradas em um estado basal. Hendriks e colaboradores mostraram que o número de folículos antrais basais

é superior ao hormônio folículo-estimulante na predição de resposta ovariana insatisfatória. Os folículos ovarianos também mudam de tamanho em resposta à estimulação ovariana, seja exógena ou endógena. Essas mudanças são monitoradas durante os ciclos de técnicas de reprodução assistida para ajudar no momento das injeções de gonadotrofina coriônica humana (hCG), coleta de oócitos, manejo de estimulação de gonadotrofina e determinação da necessidade de cancelamento do ciclo.

O US muitas vezes é utilizado na avaliação de patologia ovariana. O USTV combinado com Doppler colorido pode ser utilizado para avaliação do fluxo sanguíneo para as estruturas anexas e para diagnóstico de torção ovariana. Os fluxos venoso e linfático são ocluídos na torção inicial, mas o fluxo arterial pode estar presente. O fluxo arterial cessa por completo posteriormente na torção. A torção é diagnosticada por estudo com Doppler mostrando ausência de fluxo venoso ou arterial, mas um estudo mostrando fluxo sanguíneo arterial não descarta necessariamente o diagnóstico.

Todos os anos, cerca de 12.000 mulheres nos Estados Unidos morrem de câncer ovariano. Infelizmente, a capacidade de detectar malignidade ovariana precoce por meio do exame



▲ **Figura 36-2** Algoritmo proposto para avaliar mulheres com sangramento vaginal anormal. BEM, biópsia endometrial; HISS, histerossonografia com infusão de solução salina. (Reproduzida, com permissão, de Davidson KG, Dubinsky TJ. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin North Am* 2003;41:769-780.)

pélvico é insatisfatória. O marcador monoclonal CA-125 para câncer ovariano também é um preditor fraco de casos precoces. Em uma tentativa de discriminar massas anexiais malignas e benignas, critérios morfológicos foram determinados para aumentar a suspeita dos achados de US quando o câncer ovariano for suspeitado. Cistos maiores do que 4 cm, componentes sólidos e císticos, septos e nódulos papilares foram descritos (Fig. 36-3). Além disso, os estudos com Doppler têm sido usados para distinguir entre massas benignas e malignas (Quadro 36-3).

A TC pode ser útil para estadiamento pré-operatório de câncer ovariano ou para planejar procedimentos de *second-look*. A TC também pode ser útil para biópsia e drenagem em pacientes com massas anexiais de aparência benigna (cistos ovarianos ou abscessos tubo-ovariano). As contraindicações para a biópsia com agulha e drenagem incluem falta de um trajeto desobstruído seguro para a agulha, distúrbios hemorrágicos e falta de desejo da paciente. O US 3D pode ser útil na avaliação de doenças ginecológicas. Ele pode reconstruir qualquer plano de interesse e é particularmente valioso para visualizar anormalidades no plano coronal. Além disso, o US 3D tem mais capacidade de medir

volumes do que o US 2D e, portanto, é útil durante a avaliação de pacientes com condições que variam desde miomas até infertilidade. A TC pode ser usada em conjunto com o US pélvico para diagnosticar e tratar várias condições, tais como doença inflamatória pélvica, torção anexial, trombose de veia ovariana e cistos ovarianos hemorrágicos. Além disso, a RM mostrou ser particularmente útil na avaliação de trombose de veia ovariana.

IMAGEM DAS TUBAS UTERINAS

As técnicas endoscópicas fornecem a melhor avaliação direta da permeabilidade e da arquitetura das tubas uterinas. A HSG fornece a melhor avaliação indireta da função tubária. A HSG permite demonstração de permeabilidade tubária e visualização de dobras tubárias enquanto evita a cirurgia laparoscópica, que é mais dispendiosa. Algumas desvantagens da HSG são infecção pélvica, alergias a corantes, falha em detectar aderências anexiais e resultados falso-positivos para oclusão tubária. A salpingite ístmica nodosa (SIN) é sugerida quando o material de contraste aparece com aspecto de favo de mel nas tubas durante a HSG.

Classificação do tumor ovariano com ultrassonografia Doppler
Circule todas as características visualizadas e adicione números
entre parênteses para um escore.

Nome da paciente _____ Data _____ Instituição _____

	Líquido	Bordas internas		Tamanho
Uniloculada	Claro	(0)	Lisas	(0)
	Ecos internos	(1)	Irregulares	(2)
Multiloculada	Claro	(1)	Lisas	(1)
	Ecos internos	(1)	Irregulares	(2)
Sólido cístico	Claro	(1)	Lisas	(1)
	Ecos internos	(2)	Irregulares	(2)
Projeções papilares	Suspeita	(1)	Definida	(2)
Sólida	Homogênea	(1)	Ecogênica	(2)
Líquido peritoneal	Ausente	(0)	Presente	(1)
Lateralidade	Unilateral	(0)	Bilateral	(1)

Escore de ultrassonografia

≤ 2 Benigno
3–4 Questionável
> 4 Suspeito

Doppler colorido	IR (índice de resistência)
Nenhum vaso visualizado (0)	(0)
Vasos separados regulares (1)	> 0,40 (1)
Vasos dispersos randomicamente (2)	< 0,41 (2)
Se houver suspeita de corpo lúteo, repetir no próximo ciclo menstrual na fase proliferativa.	

Escore de Doppler colorido

≤ 2 Benigno
3–4 Questionável

▲ **Figura 36-3** Sistema de escore utilizado para avaliar a morfologia de tumor anexial. IR, índice de resistência. (Reproduzida, com permissão, de Kurjak A, Schulman H, Sosic A, et al. Transvaginal ultrasound, color flow, and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass. *Obstet Gynecol* 1992;80:917-921.)

Hidrossalpinges são sugeridas quando uma tuba hipoeoica em forma de salsicha é visualizada na US. 3D Histerossalpingo-sonografia com contraste, HSG-RMd, HSGV e HSG-TCMS são alternativas à laparoscopia, visto que mulheres com achados normais provavelmente possuem uma pelve normal.

IMAGEM NA GRAVIDEZ ECTÓPICA

A ultrassonografia anexial é uma ferramenta valiosa na avaliação de mulheres com suspeita de gravidez ectópica (Quadro 36-4). Quando os níveis de hCG alcançam 6.500 mIU/mL, muitas gestações intrauterinas normais podem ser detectadas como um saco gestacional por US transabdominal. Contudo, a aparência ultrassonográfica de um pseudossaco gestacional não deve ser confundida

com o saco gestacional. Neste, um sinal anelar duplo que resulta da decídua parietal é visualizado próximo da decídua capsular.

O USTV, por outro lado, tem a vantagem de localizar melhor e mais precocemente a gravidez, com menos desconforto pélvico porque a bexiga não é dolorosamente distendida. Um nível de hCG de 1.000 a 2.000 mIU/mL é a zona discriminatória na qual uma gravidez intrauterina pode ser detectada por USTV. O sinal de anel duplo e o saco vitelino devem ser identificados para assegurar que a gravidez é intrauterina. Quando uma gravidez intrauterina não é visualizada no USTV e o nível de hCG excede 1.000 a 2.000 mIU/mL, a suspeita de uma gravidez ectópica deve ser alta. Contudo, gestações múltiplas e gestações heterotópicas podem levar muitos dias para serem identificadas. Essas duas condições são mais comuns em pacientes que realizam TRA. Como não está bem estabelecido em quais níveis de

Quadro 36-3 Histologia e características do fluxo sanguíneo

Histologia	No.	Fluxo detectado	IR
Maligna			
Adenocarcinoma papilar	13	12	0,39 ± 0,04
Cistoadenocarcinoma seroso	3	3	0,30 ± 0,04
Adenocarcinoma endometriode	4	4	0,38 ± 0,02
Carcinoma metastático	7	7	0,37 ± 0,07
Célula da teca granulosa	2	1	0,37
Total	29	27	0,37 ± 0,08
Benigna			
Cisto simples	25	5	0,75 ± 0,17
Cisto seroso papilar	4	1	0,6
Cisto mucinoso	5	3	0,62 ± 0,09
Massa inflamatória	2	1	0,62
Cisto parasítico	1	0	0
Fibroma	4	3	0,56 ± 0,03
Tecoma	2	2	0,60
Cistoadenofibroma	1	1	0,56
Endometrioma	4	1	0,56
Teratoma cístico	1	1	0,36
Cisto pseudo-ovariano e paraovariano	4	0	0
Tumor de Brenner	1	1	0,50
Total	54	19	0,62 ± 0,11 ¹

Os dados são apresentados como número ou média ± desvio-padrão.

¹P < 0,001. IR, índice de resistência.

Reproduzido, com permissão, de Kurjak A, Schulman H, Sosic A, et al. Transvaginal ultrasound, color flow, and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass. *Obstet Gynecol* 1992;80:917-921.

hCG a gestação múltipla ou as gestações heterotópicas devem ser visualizadas na US, um cuidado particular é necessário para avaliar as gestações ectópicas em pacientes com TRA.

IMAGEM DO PERITÔNIO

Nos últimos anos, novas modalidades de imagem têm sido avaliadas por sua capacidade de detectar patologia peritoneal, principalmente processos malignos e endometriose. O US tem

Quadro 36-4 Critérios para diagnóstico de gravidez ectópica

Critérios	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Saco gestacional extrauterino com saco vitelino ou embrião	8-34	100
Anel anexial	40-68	100
Massa anexial complexa separada do ovário	89-100	92-99
Qualquer líquido	46-75	69-83
Quantidade moderada a grande de líquido livre	29-63	21-96
Líquido ecogênico	56	96
Cisto decidual	21	92

Reproduzido, com permissão, de Harrison BP, Crystal CS. Imaging modalities in obstetrics and gynecology. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:711-735.

capacidade limitada para detectar patologia peritoneal, especialmente processos menores. Shaw e colaboradores concluíram que, embora a RM possa ter um papel importante, a imagem de TC permanece o teste de escolha para o diagnóstico de malignidade pélvica. Para endometriose pélvica profunda e superficial, Bazot e colaboradores mostraram que a RM tem uma alta sensibilidade e especificidade para diagnóstico. Apesar desses recentes avanços nas técnicas de imagem peritoneal, a laparoscopia continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de patologia peritoneal.

IMAGEM DA GLÂNDULA HIPÓFISE

Embora a glândula hipófise esteja localizada fora da pelve, a imagem da glândula é indicada em pacientes ginecológicas com hiperprolactinemia. As pacientes com hiperprolactinemia podem apresentar infertilidade, galactorreia, diminuição da libido e oligomenorreia. A imagem da glândula hipófise tem sido recomendada com níveis de prolactina acima de 100 ng/mL ou em qualquer paciente com níveis de prolactina persistentemente elevados. Um estudo recente de Bayrak e colaboradores mostrou que, enquanto o tamanho do prolactinoma hipofisário correlaciona-se com os níveis de prolactina no soro, as pacientes com macroadenomas podem apresentar apenas elevações moderadas de prolactina e, portanto, qualquer paciente com níveis persistentemente elevados de prolactina deve realizar exame de imagem da glândula hipófise.

Historicamente, a imagem hipófise era realizada com um RX antero-posterior axial da sela túrcica. A RM substituiu essa abordagem com uma maior sensibilidade para detectar microadenomas em comparação aos exames de raio X e de TC. No exame de RM, os microadenomas são comumente identificados como áreas de baixa intensidade de sinal em T1.

CONCLUSÃO

As técnicas de imagem prevalentes hoje em dia provaram ser ferramentas valiosas no diagnóstico e no tratamento de distúrbios ginecológicos benignos e malignos. Para fornecer à paciente o nível mais alto de cuidado médico, o ginecologista contemporâneo deve se manter constantemente atualizado sobre os novos desenvolvimentos e aplicações de imagem diagnóstica. Não importa qual tecnologia seja utilizada hoje e no futuro, o objetivo será sempre o mesmo: fornecer um diagnóstico preciso, rápido e de baixo risco das condições ginecológicas enquanto se mantém em mente o custo-benefício do cuidado fornecido.

Bayrak A, Saadat P, Mor E, Chong L, Paulson JP, Sokol RZ. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005;84:181-185. PMID: 16009175.

Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, Buy JN. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology* 2004;232:379-389. PMID: 15205479.

Davidson KG, Dubinsky TJ. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin North Am* 2003;41:769-780. PMID: 12899491.

Doyle MB. Magnetic resonance imaging in müllerian fusion defects. *J Reprod Med* 1992;37:33-38. PMID: 1532208.

Harrison BP, Crystal CS. Imaging modalities in obstetrics and gynecology. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:711-735.

Hendriks DJ, Mol BJ, Bancsi LF, Velde DE, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005;83:291-301. PMID: 15705365.

Kelekci S, Kays E, Alan E, Alan Y, Bilge U, Mollamahmutoglu L. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2005;84:682-686. PMID: 16169483.

Kurjak A, Schulman H, Sosic A, et al. Transvaginal ultrasound, color flow, and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass. *Obstet Gynecol* 1992;80:917-921. PMID: 1148259.

Salim R, Lee C, Davies A, Jolaoso B, Ofuasia E, Jurkovic D. A comparative study of three-dimensional saline infusion sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the classification of submucous fibroids. *Hum Reprod* 2005;20:253-257. PMID: 15498792.

Shaw MS, Healy JC, Reznick RH. Imaging the peritoneum for malignant processes. *Imaging* 2000;12:21-33.

Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2006;86:1731-1735. PMID: 17007850.

Unterwiesing M, Geyter CD, Frolich FM, Bongartz G, Wiesner W. Three-dimensional dynamic MR-hysterosalpingography; a approach to female infertility. *Hum Reprod* 2002;12:3138-41. PMID: 12456613.

Zuluaga AF, Follen M, Boiko I, et al. Optical coherence tomography: a pilot study of a new imaging technique for noninvasive examination of cervical tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:83-88. PMID: 16021063.

37

Ginecologia pediátrica e adolescente

Dvora Bauman, MD

A ginecologia pediátrica e adolescente é uma subespecialidade única da ginecologia que abrange o cuidado com a saúde reprodutiva de meninas e de mulheres jovens com menos de 20 anos de idade, embora alguns especialistas estendam o limite de idade até os 22 anos.

O campo teve uma grandiosa expansão nas últimas décadas, à medida que o aumento na atenção tem sido direcionado a distúrbios da fisiologia de desenvolvimento. O espectro de problemas ginecológicos que um clínico pode encontrar em meninas jovens é específico da idade e envolve habilidades diferentes daquelas aplicadas para os adultos. Atualmente, a ginecologia pediátrica e adolescente inclui uma vasta gama de diagnósticos e modalidades de tratamento para estas pacientes particulares.

A ginecologia pediátrica e adolescente inicia com uma observação da genitália externa anormal em um recém-nascido. Posteriormente, na infância, ela envolve a detecção de infecções, adesões labiais, anomalias congênitas e mesmo tumores genitais. Com as adolescentes, o desenvolvimento puberal normal, a avaliação dos distúrbios menstruais e o tratamento de transtornos genéticos e hormonais precisam ser abordados. A abordagem educacional deve ser implementada para aspectos de crescente sexualidade nas adolescentes. O aconselhamento concomitante ao uso adequado de contraceptivos é fundamental para diminuir as taxas de gestação na adolescência e de infecções sexualmente transmissíveis.

O American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda que as adolescentes devam realizar sua primeira consulta com um ginecologista para orientação sobre saúde, rastreamento físico geral e provisão de serviços de cuidado com a saúde preventivo aos 13 a 15 anos de idade. Um exame pélvico das adolescentes que são sexualmente ativas pode ser postergado até os 18 anos, a menos que clinicamente indicado. Esta primeira consulta deve fornecer uma oportunidade para o ginecologista começar a relação médico-paciente, recomendar comportamentos de saúde adequados e dissipar mitos e temores.

A primeira consulta ginecológica é de máxima importância para estabelecer uma relação de confiança entre a mulher jovem e seu médico durante os anos que se seguem.

CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS

► Bebês recém-nascidos

Durante as primeiras semanas após o nascimento, o hormônio folículo-estimulante (FSH) aumenta no recém-nascido devido à retirada abrupta dos hormônios de esteroide sexual placentário e materno, resultando em um efeito fisiológico hiperestrogênico. O crescimento das mamas ocorre em quase todos os bebês do sexo feminino nascidos a termo. Em alguns casos, o aumento da mama é acentuado e pode haver descarga de líquido dos mamilos. Nenhum tratamento é indicado. Os grandes lábios são bulbosos e os pequenos lábios são espessos e salientes (Fig. 37-1). O clitóris é relativamente grande, com um índice normal de 0,6 cm² ou menos*. O hímen inicialmente é túrgido, cobrindo o orifício uretral externo. O corrimento vaginal é comum em alguns casos, podendo ser até mesmo sanguinolento nas primeiras duas semanas, e é composto principalmente de muco cervical e de células vaginais esfoliadas. A excreção de células endometriais pode ocorrer.

A vagina tem aproximadamente 4 cm de comprimento no nascimento. O útero é aumentado (4 cm de comprimento) e sem flexão axial; a razão entre a cérvix e o corpo é de 3:1. O epitélio colunar se protrui por meio do orifício cervical externo, criando uma zona avermelhada de eversão fisiológica. Os ovários permanecem órgãos abdominais no início da infância antes de descerem para a pelve.

► Crianças jovens

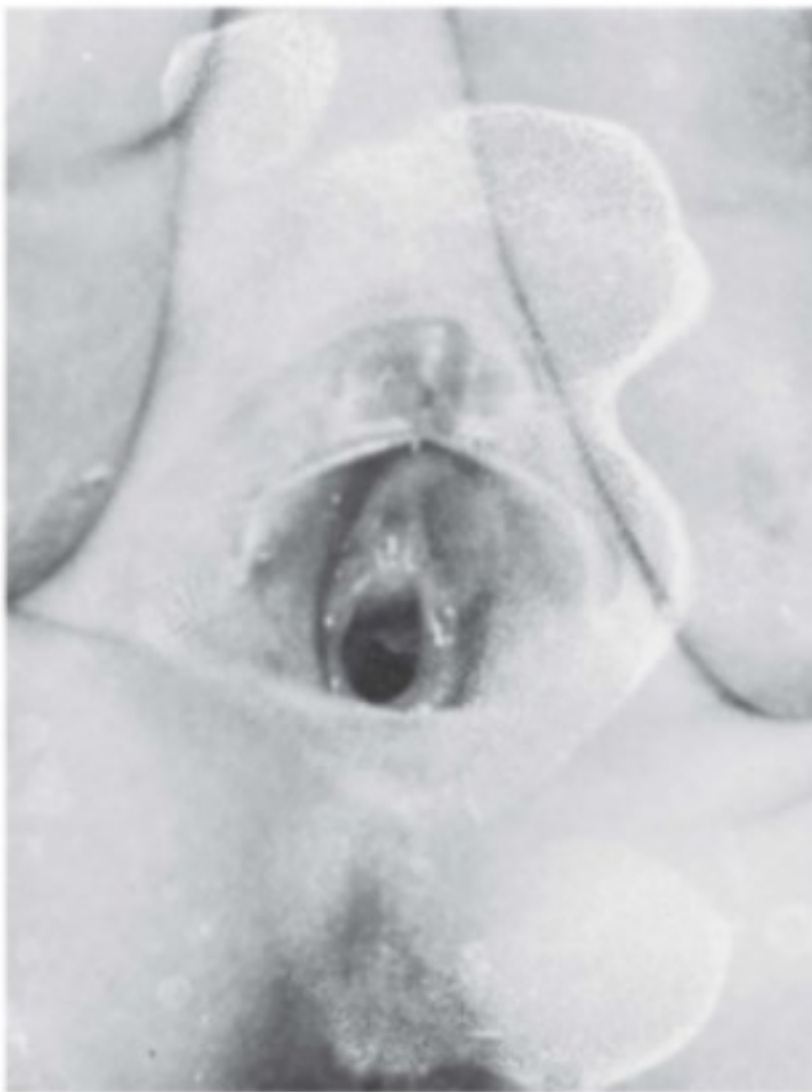
No início da infância, os órgãos genitais femininos recebem pouca estimulação de estrogênio. Os grandes lábios se achatam. Os pequenos lábios são estruturas finas que correm ao lado da parte superior dos vestibulos e terminam nas posições de 3 e 9 horas. O hímen se torna fino (Fig. 37-2) e atrófico. O clitóris permanece relativamente pequeno, embora o índice clitoriano permaneça inalterado. A vagina, alinhada com a mucosa atrófica com

* Índice do clitóris (cm²) = comprimento (cm) × largura (cm). Por exemplo, um clitóris com 1 cm de comprimento e 0,5 cm de largura = 0,5 cm².



▲ **Figura 37-1** Genitália externa de um recém-nascido do sexo feminino. Observe a hipertrofia e a turgescência dos tecidos vulvares. Um pequeno cateter é inserido dentro da vagina para demonstrar permeabilidade (Reproduzida, com permissão, de Huffman JW. *The Gynecology of Childhood and Adolescence*. New York, NY: WB Saunders; 1968).

relativamente poucas rugas, oferece muito pouca resistência a trauma e a infecção. A barreira vaginal contém secreções neutras ou levemente alcalinas e flora bacteriana mista. Como os fundos de saco vaginais não se desenvolvem até a puberdade, a cérvix na infância é nivelada com a cúpula vaginal e sua abertura se assemelha a uma pequena fenda. O útero regride de tamanho e não readquire o tamanho presente no nascimento até aproximadamente os



▲ **Figura 37-2** Genitália externa de uma criança de 3 anos de idade.

Quadro 37-1 Volume normal dos ovários e do útero

Idade	Volume ovariano (mL)	Volume uterino (mL)	Formato uterino	Eco endometrial
Neonato	1-3,6	2,6-4	Forma de espada	Ecogênico
3 meses-1 ano	1-2,7	0,8-1,3	Forma tubular	Hipoecoico
1-2 anos	1-< 1,6	0,8-1,3	Forma tubular	Hipoecoico
2-8 anos	1-4,3	1,8-1,6	Forma tubular	Hipoecoico
8-16 anos	2-18,3	0,8-25	Forma de pera após a puberdade	Mudanças clínicas após a puberdade

Adaptado e reproduzido, com permissão, de Stranzinger E, Strouse PJ. Ultrasound of the pediatric female pelvis. *Semin Ultrasound CT MR* 2008;29:98-113.

6 anos de idade. Na laparotomia, o útero pode parecer meramente uma fita de tecido denso na área anteromedial dos ligamentos largos. Os ovários nesta idade têm o volume de 1 a 2,7 mL, com pequenos folículos no local (Quadro 37-1).

► Crianças mais velhas

Durante a fase final da infância (idade de 7 a 10 anos), a genitália externa mostra sinais de estimulação de estrogênio: o monte púbico engrossa, os grandes lábios se completam e os pequenos lábios ficam arredondados. O hímen engrossa, perdendo seu caráter fino, transparente. A vagina alonga para 8 cm, a mucosa fica mais grossa, o corpo do útero aumenta e a razão da cérvix com o corpo fica em 1:1. A cérvix permanece nivelada com a cúpula (Fig. 37-3).

No momento em que uma menina atinge 9 a 10 anos, o crescimento uterino se inicia, com alteração da forma uterina resultando primariamente da proliferação miometrial. A rápida proliferação endometrial ocorre quando a menarca é iminente. Antes deste tempo, o endométrio gradualmente engrossa, com modestos aumentos na profundidade e complexidade das glândulas endometriais. À medida que o ovário aumenta e desce para a pelve, há um aumento no número de folículos ovarianos. Embora estes folículos estejam em vários estágios de desenvolvimento, a ovulação geralmente não ocorre.

► Adolescentes jovens

Durante o início da puberdade (10 a 13 anos), a genitália externa adquire uma aparência adulta. As glândulas vestibulares maiores (glândulas de Bartholin) começam a produzir muco um pouco antes da menarca. A vagina atinge o comprimento adulto (10 a 12 cm) e fica mais distensível, a mucosa engrossa, as secreções vaginais se tornam mais ácidas e reaparecem os lactobacilos. Com o desenvolvimento dos fundos de saco vaginais, a cérvix fica separada da cúpula vaginal e o crescimento diferencial do



▲ **Figura 37-3** Genitália externa de uma criança de 11 anos de idade. A resposta de estrogênio inicial é evidenciada pelos lábios mais plenos, enrugamento da mucosa da vulva e pelo engrossamento do hímen.

corpo e a cérvix tornam-se mais pronunciados. O corpo cresce duas vezes o tamanho da cérvix. Os ovários descem para a pelve verdadeira.

As características sexuais secundárias se desenvolvem, muitas vezes com rapidez, durante o período pré-menarca final. A complexão física fica mais arredondada, especialmente os ombros e os quadris. Ocorre a aceleração da velocidade de crescimento somático (surto de crescimento adolescente). Ao mesmo tempo, o estrogênio aumenta a deposição de tecido adiposo e inicia o crescimento do estroma e do ducto nas mamas. A leucorreia fisiológica muitas vezes é observada.

Quadro 37-2 Classificação de Tanner do desenvolvimento adolescente feminino

Estágio	Desenvolvimento da mama	Desenvolvimento de pelo pubiano
I	Papilas elevadas (pré-adolescente), sem florescimento da mamas	Nenhum
II	Florescimento das mamas e papilas levemente elevadas	Esparso, longo, levemente pigmentado
III	Mamas e auréolas confluentes, elevadas	Mais escuro, mais áspero, encaracolado
IV	Auréolas e papilas projetadas acima da mama	Púbis do tipo adulto
V	Papilas projetadas, maduras	Distribuição lateral

O crescimento de pelos pubianos, ou pubarca (adrenarca), parece estar sob o controle dos androgênios suprarrenais e é um processo independente, embora associado à gonadarca. Pelos esparsos, longos, levemente encaracolados, pigmentados sobre a área pubiana dão lugar ao pelo encaracolado pigmentado. O padrão do pelo pubiano assume o triângulo característico com a base acima do monte pubiano. O crescimento de cabelo na axila aparece mais tarde, também como um resultado da estimulação adrenocorticosteróide. O desenvolvimento de aspectos sexuais secundários descrito por Marshall e Tanner é resumido na Quadro 37-2 (ver Figura 4-3).

EXAME GINECOLÓGICO DE BEBÊS, CRIANÇAS E ADOLESCENTES JOVENS

▶ Exame do bebê recém-nascido

Os recém-nascidos devem ser examinados imediatamente no parto ou no berçário. Quando um bebê nasce com genitália ambígua, ações imediatas devem ser oferecidas aos pais e para prevenir a desidratação, à medida que a hiperplasia suprarrenal congênita é responsável por mais de 90% dos casos de genitália ambígua e formas perdedoras de sódio podem levar à rápida desidratação e a desequilíbrios hídricos. Na maioria dos casos, um exame interno é desnecessário, visto que a maioria das anormalidades ginecológicas que devem ser reconhecidas neste estágio é limitada à genitália externa.

A. Exame geral

Assim como nos adultos, o primeiro passo em uma avaliação genital do recém-nascido é um cuidadoso exame geral, o que pode revelar anormalidades sugerindo anomalia genital (p.ex., pescoço alado, massa abdominal, edema das mãos e das pernas, coarctação da aorta).

B. Clitóris

O aumento clitoriano no recém-nascido quase sempre está associado à hiperplasia suprarrenal congênita. Outras causas, como hermafroditismo e neoplasias, também devem ser consideradas.

C. Vulva e vagina

O orifício vaginal deve estar evidente quando os lábios são separados ou retraídos. Se o orifício vaginal não puder ser localizado, o bebê provavelmente possui um hímen imperfurado ou agenesia vaginal. As hérnias inguinais são incomuns nas meninas e a presença de massas inguinais bilaterais sugere a possibilidade de que a criança é geneticamente masculina e pode requerer teste de cariótipo.

D. Exame retoabdominal

Geralmente, o útero e os anexos no recém-nascido não podem ser apalpados no exame retal; portanto, ele é ocasionalmente

necessário. Um ovário que é palpável no exame abdominal denota aumento, e a possibilidade de um tumor ovariano deve ser investigada, mesmo que massas pélvicas nos recém-nascidos provavelmente representem um tumor de Wilms.

▶ Exame da criança na pré-menarca

O exame da criança na pré-menarca e peripuberdade deve se focar nos principais sintomas identificados nesta população: prurido, disúria, mudanças de cor da pele e corrimento. Os pais podem ser bem úteis durante o exame de uma criança jovem porque eles fornecem uma sensação de segurança e podem distrair a criança. Colocar uma criança de até 5 anos no colo de seus pais permite uma melhor oportunidade para a realização de um exame adequado. Crianças maiores podem ser colocadas na mesa de exame de modo que o pediatra possa ter a exposição adequada da genitália quando a criança é solicitada a flexionar seus quadris e abduzir suas pernas. Pedir à criança jovem para ajudar no exame pode distraí-la bem como abastecê-la com uma sensação de controle. Em casos raros, a posição genupeitoral (canivete) pode ser útil na visualização da parte superior da vagina e da cérvice.

Nas meninas mais velhas, a explicação sobre os procedimentos e sobre a saúde durante o exame pode diminuir a apreensão e ajudar no estabelecimento de uma boa relação médico-paciente.

A. Exame físico

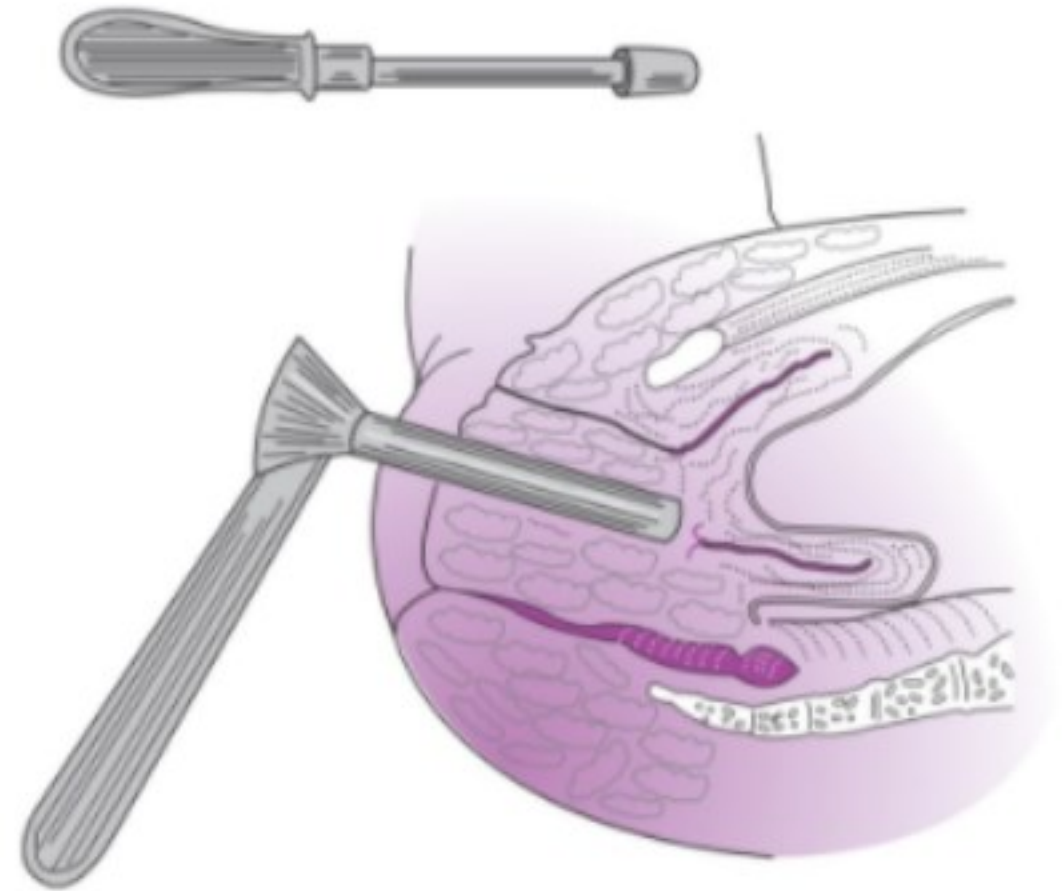
1. Inspeção geral — O exame começa com uma avaliação da aparência geral da paciente, condição nutricional, complexão física e quaisquer anomalias congênicas evidentes.

2. Mamas — O desenvolvimento das mamas não inicia normalmente antes de 7,5 a 8 anos. A proeminência do mamilo e o desenvolvimento da mama em uma idade menor do que a acima mencionada podem ser sinais iniciais de precocidade sexual. O monitoramento adequado pode incluir avaliação da idade óssea, bem como acompanhamento da altura e do desenvolvimento da mama em intervalos de três meses.

3. Abdome — A inspeção e a palpação do abdome devem preceder o exame da genitália. Se a criança tiver cócegas, fazê-la colocar sua própria mão sob a mão do médico geralmente resolverá o problema.

O ovário de uma criança na pré-menarca está situado alto na pelve. Esta localização e o tamanho reduzido da cavidade pélvica tendem a forçar os tumores ovarianos acima da extremidade pélvica verdadeira. Assim, grandes neoplasias do ovário provavelmente são confundidos com outras massas abdominais (p.ex., rim policístico). Embora as hérnias inguinais sejam menos comuns nas meninas do que nos meninos (aproximadamente 1:10), elas podem ocorrer, geralmente sem desconforto. Um excelente método de demonstrar uma hérnia inguinal é fazer a criança ficar em pé e aumentar a pressão intra-abdominal enchendo um balão.

4. Genitália — A vulva e o vestibulo podem ser expostos com uma leve pressão lateral ou para baixo em cada lado do períneo, uma técnica referida como *separação labial*. Quando a exposição das paredes vaginais é necessária, os lábios podem ser presos entre o polegar e indicador do médico e puxados para frente,



▲ **Figura 37-4** Vaginoscópio de Huffman usado para o exame de uma criança na pré-menarca.

para baixo e para os lados, em uma técnica chamada de *tração labial* (Fig. 37-4). Atenção particular deve ser dada à adequação da higiene do períneo, porque a higiene inadequada pode predispor a criança à inflamação local. O médico deve procurar por lesões cutâneas, escoriações perineais, úlceras e tumores. Sinais de estimulação hormonal no início da infância e ausência de tais sinais posteriormente na adolescência são importantes indícios de distúrbios endócrinos associados com puberdade precoce ou retardada. O aumento do clitóris é de significância diagnóstica, especialmente durante o desenvolvimento puberal inicial, porque isto alerta o médico para a presença de uma endocrinopatia.

O hímen normal possui múltiplas configurações incluindo anular, em crescente e fimbriada/redundante. Deve-se prestar especial atenção à aparência do hímen durante o exame forense de vítimas de abuso sexual, e o pediatra deve estar familiarizado com a ampla gama de variações da anatomia normal.

Em algumas pacientes o vestibulo ou orifício vaginal pode não estar visível devido às adesões labiais ou às anomalias congênicas. A primeira condição é frequentemente confundida por agenesia vaginal ou hímen imperfurado.

É desnecessário executar um exame vaginal digital em uma criança cuja vagina é muito estreita e na qual o orifício do hímen é pequeno e extremamente sensível. O exame digital retal gentil pode ser executado, mas a avaliação intrapélvica precisa é mais bem atingida por outros procedimentos diagnósticos como ultrassonografia, tomografia computadorizada, vaginoscopia ou laparoscopia.

B. Vaginoscopia

A instrumentação é requerida quando é necessário visualizar cuidadosamente o terço superior da vagina para uma fonte de sangramento vaginal anormal, para detectar e remover corpos estranhos ou para excluir lesões penetrantes. O endoscópio de água (histeroscópio, cistoscópio) distende a vagina e permite a



▲ **Figura 37-5** Execução da vaginoscopia sob anestesia usando um cistoscópio a água.

visualização da mucosa vaginal, enquanto lava as secreções, o sangue e a sujeira (Fig. 37-5).

Na infância, o orifício do hímen normalmente é menor do que 1 cm. Um instrumento de 0,3 a 0,4 cm de diâmetro pode ser usado para examinar estas meninas. O gel de lidocaína tópico pode ser usado para anestesiá-la e fornecer lubrificação nas meninas na pré-menarca com mais idade. Nas meninas mais jovens em casos nos quais a abertura é muito pequena para permitir a passagem do instrumento sem desconforto da paciente, a vaginoscopia não deve ser tentada sem anestesia geral.

A vaginoscopia é um procedimento curto e seguro com poucos, se existentes, efeitos colaterais; portanto, ela deve ser usada com frequência como uma ferramenta diagnóstica. Uma abordagem de “ver e tratar” pode ser aplicada para diagnosticar e cuidar do problema com o mesmo equipamento.

► Exame da adolescente

A primeira consulta da adolescente ao ginecologista é muitas vezes acompanhada por medo e apreensão. O tempo gasto deixando a paciente à vontade e ganhando sua confiança economizará tempo e eliminará a frustração na sala de exame. As habilidades de comunicação que permitem o estabelecimento de uma relação médico-paciente com adolescentes podem ser adquiridas com o treinamento. O ginecologista deve deixar claro que a adolescente é o paciente, em vez do adulto que a acompanha, se houver um presente. As questões sobre comportamento de alto risco, incluindo comportamento sexual e doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), devem ser feitas privadamente, sem a presença do adulto acompanhante.

O American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda que as adolescentes devam ter sua primeira consulta com um ginecologista para orientações sobre saúde, avaliação física geral e fornecimento de serviços de saúde preventivos entre 13 e 15 anos de idade. É razoável manter acompanhamento mesmo para aquelas que não são sexualmente ativas em cada estágio da adolescência: início da adolescência, idade 13 a 15 anos; meio da adolescência, idade 15 a 17 anos; e final da adolescência, idade 17 a 19 anos.

Infelizmente, muitas adolescentes não procuram cuidado com a saúde antes da primeira relação sexual. Nos Estados

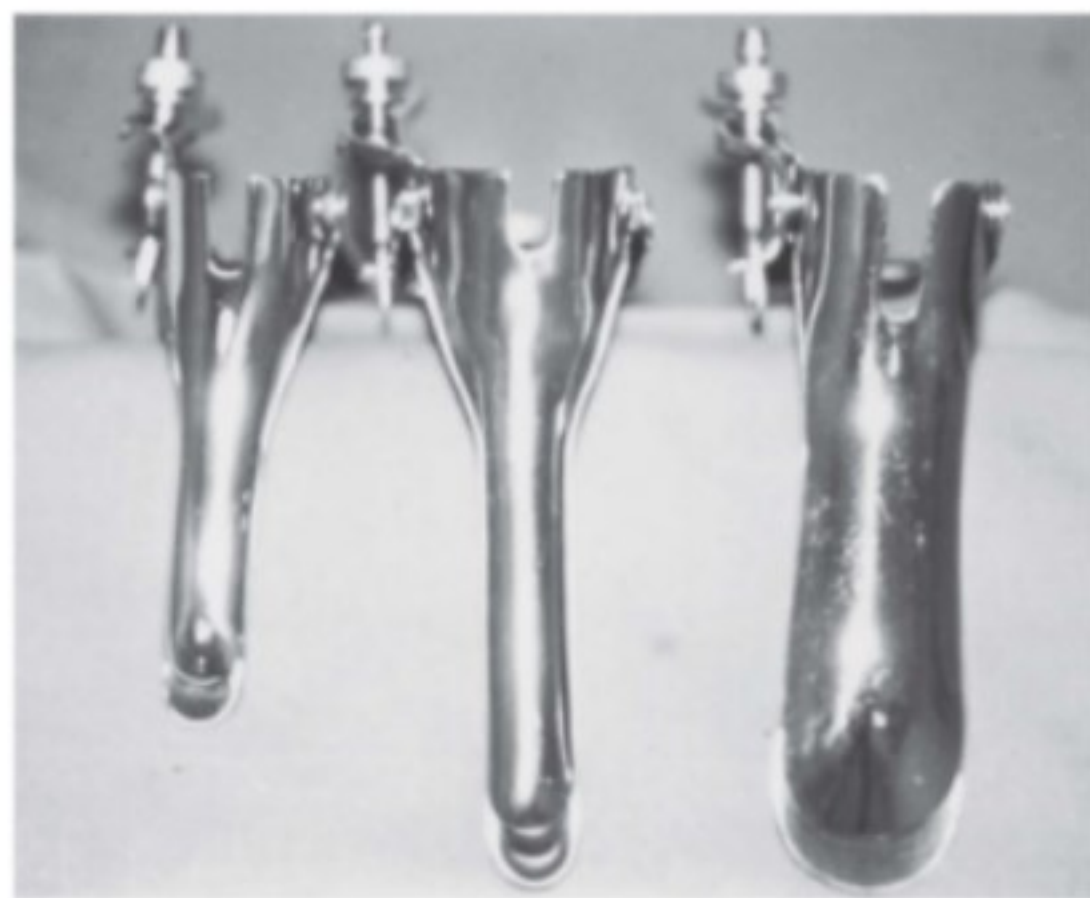
Unidos, a idade média da primeira relação sexual é 16,5 anos, mas até 7% das adolescentes relatam ter tido sua primeira relação sexual antes dos 13 anos de idade.

Após a história ser obtida, a paciente deve receber uma breve descrição do que o exame abrange. Meninas com menos de 18 anos de idade devem ser informadas de que o exame pélvico não é necessário a menos que clinicamente indicado, ainda que um exame genital externo possa fornecer uma oportunidade de familiarizar as adolescentes com a anatomia normal e permita ao médico uma oportunidade de visualizar o períneo para quaisquer anomalias. A menina deve ser tranquilizada de que qualquer exame não será doloroso. Enquanto realiza o exame físico, o ginecologista deve tranquilizar a adolescente sobre sua anatomia normal e sobre o desenvolvimento adequado. Após o exame, a paciente recebe a oportunidade de conversar a sós com o ginecologista. A confidencialidade é essencial para a relação médico-paciente e os problemas podem ser abordados com os responsáveis pela paciente apenas com o consentimento da própria paciente.

O exame deve iniciar com a inspeção geral. O exame da mama é parte integral do exame físico de toda paciente, seguido pela palpação abdominal.

O exame também é usado para passar para a paciente instruções sobre manutenção da saúde e explicações sobre seu corpo e suas inúmeras funções. Muitas adolescentes não estão familiarizadas com a aparência de sua própria genitália. Alguns ginecologistas usam espelhos durante o exame para mostrar detalhes anatômicos normais, para demonstrar anormalidades e para fornecer explicações sobre a manutenção da saúde. Outros profissionais usam um colposcópio preso a um monitor de vídeo; isto fornece uma imagem ampliada observada simultaneamente pelo ginecologista e pela paciente e permite a comunicação direta.

O introito da maioria das adolescentes virgens tem aproximadamente 1 cm de diâmetro e admitirá um espéculo estreito quando clinicamente indicado. Os espêculos de Huffman-Graves e de Pedersen são projetados para permitir a fácil inspeção da cérvix nas adolescentes, cujas vaginas têm 10 a 12 cm de



▲ **Figura 37-6** O espéculo de Huffman-Graves (**meio**) é tão longo quanto o espéculo de Graves adulto (**direita**) e tão estreito quanto o espéculo de Graves pediátrico curto (**esquerda**).

comprimento (Fig. 37-6). Em uma paciente com uma grande abertura do hímen, o exame bimanual é executado inserindo um dedo dentro da vagina. Se o orifício do hímen é muito pequeno para o exame digital, o exame retal pode ser feito.

Todas as meninas sexualmente ativas devem ser rastreadas anualmente para clamídia e gonorreia. O teste para doenças sexualmente transmitidas (DST) com base na urina é uma maneira eficiente para executar tal rastreamento sem exame de espécio.

A consulta ginecológica serve como uma excelente oportunidade para rever a manutenção de cuidado com a saúde básica. Por exemplo, as recomendações atuais aconselham a vacinação universal para hepatite B para todas as adolescentes entre 11 e 12 anos, com imunização para adolescentes mais velhas baseada na condição de risco e na discussão sobre a vacina para o papilomavírus humano. Além disso, o rastreamento para distúrbios alimentares, depressão e riscos comportamentais incluindo atividade sexual e tabaco, álcool e abuso de substâncias deve ser feito rotineiramente. Para ajudar os profissionais do cuidado com a saúde adolescente, a American Medical Association publicou recomendações baseadas na orientação de saúde anual, rastreamento e programas de imunização. Para mais informações sobre os direitos legais específicos para as adolescentes, o Guttmacher Institute estabeleceu um site na Internet para a assistência profissional (www.guttmacher.org).

ACOG Committee on Gynecological Practice. ACOG committee opinion No. 431: Routine pelvic examination and cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009;113:1190-1193. PMID: 19384150.

▶ Exame na vítima de abuso sexual jovem

Estudos mostram que aproximadamente 38% das meninas são sexualmente molestadas antes dos 18 anos de idade. Entre as meninas adolescentes entre 9 a 12 anos, 26% registram sofrer de abuso sexual ou físico. Portanto, todas as adolescentes devem ser perguntadas sobre história de abuso. Muitas crianças que são possíveis vítimas de abuso sexual são levadas a uma sala de emergência hospitalar ou ao consultório de seu ginecologista para uma minuciosa avaliação clínica. Os estatutos variam de estado para estado bem como as necessidades de consentimento legal de um pai ou responsável para a realização de um exame genital e coleta de evidências em casos de suspeita de abuso sexual.

A. História

Em algumas clínicas, um indivíduo designado conduz uma entrevista investigativa para minimizar o questionamento repetitivo da criança. Ao perguntar a uma criança jovem sobre abuso, desenhos, bonecas e outros objetos geralmente são usados apenas por profissionais treinados na entrevista de crianças jovens. Contudo, isto não impede o médico de realizar perguntas relevantes para a obtenção de uma história detalhada, uma revisão dos sistemas e da informação básica sobre o ataque. Um relatório do incidente é extremamente valioso, uma vez que ele pode ser usado posteriormente no tribunal como evidência, ou pode revelar uma área incomum de lesão e assim locais incomuns para a coleta de evidência. É importante saber como e partindo de quem a paciente recebeu a agressão e se a criança se encontra em um ambiente seguro.

É necessário que o clínico empregue questões que não sejam direcionadas, evitando mostrar fortes emoções como choque ou descrença, e mantenha uma abordagem do tipo “me conte mais” ou “e então o que aconteceu”. Os tribunais têm permitido que os clínicos testemunhem sobre detalhes específicos dos depoimentos das crianças obtidos no curso da tomada de uma história médica para fornecer um diagnóstico e um tratamento. A American Academy of Child and Adolescent Psychiatry e a American Professional Society on the Abuse of Children têm publicado orientações para a entrevista de crianças sexualmente abusadas.

O profissional deve observar a postura, comportamento e estado mental da paciente, bem como o modo com que ela interage com seus pais e outras pessoas. As vítimas de abuso físico ou sexual devem ser imediatamente removidas do ambiente não seguro.

A informação deve ser cuidadosamente registrada, usando as palavras da própria paciente. Observações escritas do registro médico ou em fita de áudio ou de vídeo devem ser usadas para documentar as questões formuladas e as respostas das crianças. Quando uma história detalhada de uma criança muito pequena não é possível, o clínico deve obter descrições do incidente a partir de outras fontes.

B. Exame físico

O exame físico tem dois propósitos: detectar e tratar de lesões e coletar amostras que posteriormente podem ser usadas como provas.

1. Detecção das lesões — Achados não específicos são relativamente comuns em crianças jovens. A irritação da vulva é observada com frequência em crianças pequenas como resultado da higiene local deficiente, maceração da pele devido à umidade das fraldas ou escoriações causadas por infecção local. Tais achados não específicos não devem ser considerados como diagnósticos de abuso sexual. É importante lembrar que o exame é muitas vezes normal na maioria das crianças que foram sexualmente abusadas. Em um estudo de 2.384 crianças que foram observadas em um centro de encaminhamento terciário, menos de 5% tiveram achados genitais sugestivos de abuso. O exame foi considerado normal em 96,3% das crianças encaminhadas para a avaliação. Ainda assim, entrevistas das crianças indicaram que 68% das meninas registraram penetração na vagina ou no ânus.

O médico deve estar familiarizado com a anatomia genital normal, particularmente com aquela do hímen, e deve ser capaz de distinguir trauma ao hímen. Uma abordagem do tipo “sistema horário” é aplicada para descrever as lacerações no hímen, que geralmente aparecem na forma de fendas e fissuras na borda posterior entre as posições de 3 e 9 horas do relógio. Estudos mostram que rupturas parciais do hímen, bem como abrasões e contusões, podem cicatrizar deixando sinal muito pequeno, quando deixam, de lesão prévia, enfatizando a importância das avaliações de urgência. Métodos adicionais para demonstrar continuidade do hímen envolvem irrigação com solução salina na borda posterior do hímen ou uma gentil tração da sonda de Foley contra as margens do hímen. Nas meninas em idade pós-puberal, a penetração e o trauma podem resultar em resquícios no hímen.

2. Coleta da evidência — Durante a inspeção geral, todo o material estranho (p.ex., areia e vidro) deve ser removido e colocado em

envelopes nitidamente rotulados. Raspagens de material debaixo das unhas e pelos soltos sobre a pele são coletados. O sêmen pode ser detectado na pele muitas horas após o ataque. Uma lâmpada de Wood pode ser usada para detectar a presença de líquido seminal sobre o corpo da paciente, porque o sêmen exibe fluorescência sob a luz ultravioleta. A coloração pode ser colhida da pele com *swabs* de algodão umedecido para posterior análise.

Se houver suspeita de penetração vaginal, o líquido vaginal é coletado e enviado para avaliação de doenças sexuais, preparação vaginal a fresco, citologia e determinação da fosfatase ácida e enzima p30. Para evitar trauma psicológico adicional em uma criança pré-pubescente, estes espécimes podem ser coletados sem a inserção de espéculo pediátrico, via aspiração vaginal usando um tubo alimentar ou *Angiocath*. Uma preparação vaginal a fresco imediata feita pelo médico pode detectar um espermatozóide móvel.

Swabs para cultura são obtidos do reto, vagina, uretra e faringe. Os dados atuais indicam que uma criança pré-puberal com gonorreia ou *tricomonas* provavelmente teve contato de genitália com genitália. O modo de transmissão de outras DSTs é controverso. O teste para DST, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV), deve ser oferecido. Nas meninas puberais, a contracepção pós-relação sexual deve ser recomendada.

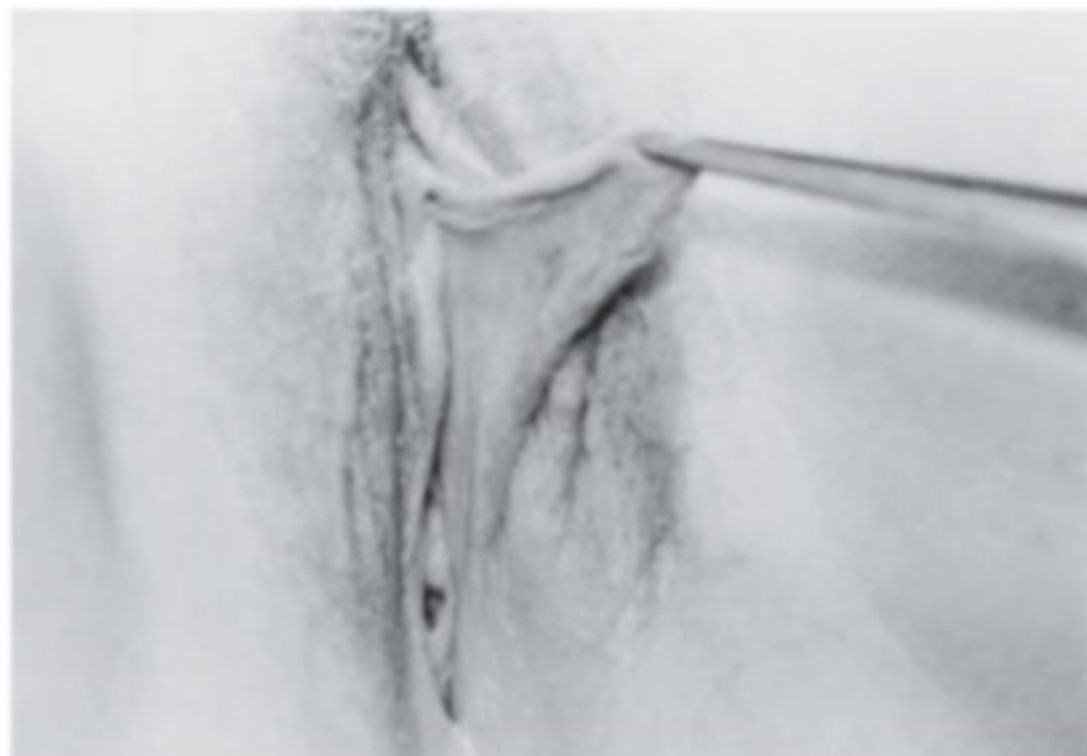
Todos os espécimes devem ser nitidamente rotulados, e os recipientes e envelopes, selados e assinados pelo clínico. Todas as pessoas que manuseiam os materiais devem assinar. Tal sistema é necessário para manter a cadeia de evidência; do contrário, estes espécimes podem não ser admissíveis no tribunal. Alguns hospitais fornecem "kits de estupro" pré-montados que orientam o médico na documentação e na coleta de espécimes de maneira adequada para utilizações legais.

Se forem encontrados DSTs ou outros sinais de abuso, todas as condições requerem que os achados sejam comunicados a agências de serviço de proteção à criança para investigação de abuso sexual. Além disso, é importante considerar que um exame físico normal não exclui a possibilidade de abuso sexual.

ANOMALIAS CONGÊNITAS DO TRATO GENITAL FEMININO

Os órgãos reprodutores na mulher consistem em genitália externa, sistema de ducto interno (ductos de Müller) e gônadas. Estes três componentes se originam embriologicamente de primórdios distintos. A genitália externa, incluindo a parte inferior da vagina, é formada predominantemente a partir do seio urogenital. O sistema do ducto de Müller (paramesonéfrico), após as mudanças de desenvolvimento complexas, termina com uma configuração final da tuba uterina, o corpo uterino e a cérvice e a porção superior da vagina. As gônadas são derivadas da endoderme debaixo do epitélio celômico (o desenvolvimento embriológico detalhado é descrito no Capítulo 2).

A etiologia destes defeitos não é completamente entendida. A maioria das formas é de ocorrência isolada. As malformações do ducto de Müller e do seio urogenital são herdadas de uma maneira poligênica/multifatorial. Considerando-se a influência do desenvolvimento embriológico sobre as estruturas adjacentes (sistemas gastrointestinal e urinário), pode-se igualmente encontrar malformações associadas nestes sistemas.



▲ **Figura 37-7** A assimetria labial resultante do aumento do pequeno lábio esquerdo.

ANOMALIAS DA GENITÁLIA EXTERNA

ANOMALIAS DA VULVA E DOS LÁBIOS

As diferenças menores no contorno ou no tamanho das estruturas vulvares não são incomuns. Muitas vezes há uma considerável variação na distância entre a fúrcula posterior e o ânus ou entre a uretra e o clitóris. As raras anomalias da vulva incluem clitóris bífido, um apêndice caudal se assemelhando a uma cauda; prolapso congênito da vagina e variações na inserção do músculo bulbocavernoso, o que pode alterar a aparência dos grandes lábios e algumas vezes obliterar a fossa navicular. A duplicação da vulva é uma anomalia extremamente rara, que pode estar associada com a duplicação dos tratos urinário ou intestinal.

Há uma considerável variação no tamanho e na forma dos grandes lábios. Um dos lábios pode ser consideravelmente maior do que o outro ou os dois lábios podem ser incomumente grandes. Estas variações geralmente não requerem tratamento (Fig. 37-7). Se a assimetria for significativa ou se os grandes lábios forem puxados para dentro da vagina durante a relação sexual, os lábios hipertrofiados podem ser cirurgicamente aparados para fornecer uma aparência mais simétrica ou para aliviar a dispareunia.

ANOMALIAS DO CLITÓRIS

O aumento clitoriano quase invariavelmente sugere exposição a elevados níveis de androgênios. Tal aumento está muitas vezes associado com fusão das pregas labioescrotales e pode ser parte da ambiguidade sexual e de distúrbios do desenvolvimento sexual. A neurofibromatose de Recklinghausen, linfangiomas e fibromas podem também envolver o clitóris e causar o aumento. Quando uma neoplasia isolada causa aumento do clitóris, a terapia consiste em excisão da neoplasia com redução do clitóris ao tamanho normal.

Nas crianças com distúrbios de desenvolvimento sexual, a redução clitoriana é executada com frequência como parte da terapia uma vez que o diagnóstico é feito e o sexo feminino é designado. Muitas técnicas foram descritas. Embora a cirurgia seja

muitas vezes executada no início da infância, os efeitos de longo prazo sobre a função sexual são desconhecidos. Um estudo recente com 39 adultos que tiveram condições de intersexualidade com genitália ambígua e que viviam como mulheres mostrou que aqueles que se submeteram à cirurgia clitoriana tiveram taxas mais altas de não sensualidade e de incapacidade de atingir o orgasmo. Os autores concluíram que a função sexual das mulheres adultas poderia ficar comprometida pela cirurgia clitoriana.

ANOMALIAS DO HÍMEN

As anomalias do hímen resultam da degeneração incompleta da porção central da membrana. As variações incluem os himens imperfurado, microperfurado, septado e cribriforme. As anomalias do hímen requerem correção cirúrgica se elas bloquearem as secreções vaginais ou o líquido menstrual, interferirem na relação sexual ou impedirem o uso de tampões.

► Hímen imperfurado

O hímen imperfurado tem uma incidência de um em 1.000 e representa uma porção persistente da membrana urogenital. Ele ocorre quando a mesoderme da estria primitiva invade anormalmente a porção urogenital da membrana da cloaca. A perfuração normal ocorre mais tarde na vida fetal. Quando há desenvolvimento de mucocolpos provenientes do acúmulo de secreções vaginais por trás do hímen, a membrana é vista como um inchaço reluzente, fino (Fig. 37-8). A vagina distendida forma uma grande massa que pode interferir na micção e às vezes pode ser confundida com um tumor abdominal. O diagnóstico é bem fácil e a ressecção do hímen é recomendada apenas no bebê sintomático. Um anestésico tópico é usado para prevenir o desconforto ao recém-nascido e a porção central da membrana obstrutora é excisada. A aspiração deve ser evitada devido aos riscos de recorrência e ascendência da infecção. As meninas assintomáticas podem ser monitoradas durante toda a infância, com o momento ideal para a cirurgia sendo logo após o início da puberdade.

O hímen imperfurado muitas vezes não é diagnosticado até a adolescente apresentar-se com queixas de amenorreia primária



▲ **Figura 37-8** Mucocolpos em um bebê recém-nascido.



▲ **Figura 37-9** Bebê recém-nascido após a excisão de um hímen imperfurado. A tração para frente sobre os grandes lábios fornece uma visão perfeita do anel do hímen. Observe a grande abertura produzida. Nenhum sangramento foi observado e não foram requeridas suturas.

e dor pélvica cíclica. Ela pode se apresentar como dor nas costas ou dificuldade com a defecação ou micção secundária ao efeito de massa proveniente da distensão vaginal. A inspeção da vulva pode revelar uma membrana do hímen vermelho-púrpura salientando-se para fora como resultado do acúmulo de sangue acima dela (hematocolpos) (Fig. 37-9). O sangue pode encher o útero (hematometra) e vazar por meio das tubas uterinas para a cavidade peritoneal. A endometriose e a adenose vaginal são complicações conhecidas, porém não inevitáveis.

Em geral, o procedimento é feito sob anestesia geral com a paciente na posição de litotomia. Uma sonda de Foley é usada para drenar a bexiga e delinear adequadamente a uretra. Uma incisão progressiva pequena primária é feita na parte central da membrana saliente do hímen; após a evacuação do sangue velho, o orifício do hímen deve ser aumentado para permitir o egresso do fluxo menstrual, uso de tampão e por fim a relação sexual confortável. Uma pequena incisão pode coalescer, permitindo que a membrana obstrutora se reforme.

ANOMALIAS DO SISTEMA DE DUCTO INTERNO

A real incidência de anomalias de Müller não é definitivamente conhecida. Uma incidência de 3,2% foi identificada em vários estudos com mulheres férteis. As anomalias do trato urinário são as anomalias mais comuns associadas aos defeitos müllerianos, incluindo agenesia renal ipsilateral, sistemas coletores duplos, duplicação renal e rim em ferradura. Nas pacientes com anomalias renais, a incidência de defeitos genitais é estimada como estando entre 25 e 89%.

ANOMALIAS DA VAGINA

1. Septo vaginal transverso

Os septos vaginais transversos resultam da fusão ou canalização imperfeita do seio urogenital e dos ductos de Müller. A incidência é de aproximadamente um em 30.000 para um em 80.000 mulheres. Aproximadamente, 46% ocorrem na parte superior da vagina, 40% na porção média e 14% na parte inferior da vagina. Quando o septo está localizado na parte superior da vagina, ele provavelmente será incompleto (pérvio), enquanto aqueles localizados na parte inferior da vagina com mais frequência são completos. O septo geralmente é menor do que 1 cm de espessura e raramente está associado a anomalias uterinas.

Um septo completo resulta em sinais e em sintomas similares àqueles do hímen imperfurado. O diagnóstico é muitas vezes retardado até após a menarca, quando o sangue menstrual fica preso atrás de uma membrana obstrutora. Um septo incompleto geralmente é assintomático na menarca, à medida que a abertura central permite que as secreções vaginais e que o fluxo menstrual saiam da vagina. Os primeiros sintomas podem aparecer no início da relação sexual, resultando em dispareunia.

► Tratamento

Se o diagnóstico de um septo completo é estabelecido antes da menarca, a ultrassonografia ou a imagem por ressonância magnética (RM) pode ajudar a definir pré-operatoriamente o septo e sua espessura. É extremamente importante identificar uma cérvix, mais confiavelmente observada na RM, para diferenciar entre um septo alto e a ausência congênita da cérvix. A cirurgia corretiva consiste em incisão no septo, criando uma abertura que permita a drenagem. A incisão de um septo completo é mais facilmente executada quando a parte superior da vagina é distendida e a membrana está saliente, reduzindo o risco de lesão às estruturas adjacentes. Devido às dificuldades técnicas na execução da cirurgia transvaginal nas estruturas imaturas, é melhor limitar o procedimento apenas para permitir o estabelecimento de drenagem vaginal.

A correção cirúrgica do estreitamento vaginal deve ser feita apenas quando a paciente está contemplando o início da atividade sexual. O septo fino pode ser excisado com seu anel circundante de tecido conectivo subepitelial no nível da repartição seguido pela anastomose término-terminal primária da mucosa vaginal superior e inferior; o septo mais espesso pode requerer mobilização da mucosa vaginal superior e inferior antes da anastomose. Para evitar a contratura de cicatriz e a estenose vaginal, uma plastia em Z circunferencial pode ser útil. No pós-operatório, o uso de molde vaginal ou dilatares pode diminuir o risco de estenose vaginal posteriormente.

2. Septo vaginal longitudinal

O septo vaginal longitudinal se forma quando as extremidades distais dos ductos de Müller não conseguem se fundir de forma adequada. O útero pode ser septado ou bicornes, com uma ou duas cérvixes (Fig. 37-10). Até 20% das pacientes com *septo vaginal longitudinal* podem se apresentar com anormalidades renais



▲ **Figura 37-10** Septo longitudinal dividindo a vagina.

associadas e ocasionalmente com malformações anorretais, incluindo ânus imperfurado com fístula retovestibular e cloaca.

O septo longitudinal assintomático não requer tratamento. A ressecção do septo é indicada quando a dispareunia está presente, a distocia no parto vaginal é antecipada ou ocorre a piora da dismenorreia. A dor menstrual deriva do acúmulo de sangue na hemivagina obstruída, enquanto o sangue normal sai da porção não obstruída. Deve ser tomado cuidado para evitar dano à cérvix enquanto resseca-se a parte superior do septo.

3. Agenesia vaginal (aplasia de Müller)

A agenesia vaginal inclui a ausência congênita da vagina acompanhada pelo desenvolvimento do ducto de Müller variável (**síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser [MRKH]**). A incidência de agenesia vaginal é de aproximadamente uma em 5.000. A genitália externa de pacientes com agenesia vaginal é normal ou pode revelar apenas uma pequena covinha do introito vaginal (Fig. 37-11). A agenesia vaginal geralmente é acompanhada pela agenesia cervical e uterina; contudo, 7 a 10% das mulheres afetadas pode ter um útero normal ou um útero rudimentar com endométrio funcional.

Outros defeitos de desenvolvimento se fazem muitas vezes presentes, afetando o trato urinário (45 a 50%), a coluna (10%) e, com menos frequência, a orelha média e outras estruturas mesodérmicas. A avaliação destes sistemas deve ser executada logo após o diagnóstico.

As mulheres com agenesia vaginal geralmente têm cariótipos femininos normais com ovários e função ovariana normais; assim, elas desenvolvem atributos sexuais secundários normais. As pacientes muitas vezes se apresentam com amenorreia primária ou, nas mulheres com úteros funcionais, com dor pélvica cíclica. O nível de testosterona sérica e cariótipo pode identificar as raras instâncias nas quais a agenesia de Müller representa os efeitos da atividade testicular, indicando pseudo-hermafroditismo masculino.

► Tratamento

A consulta da adolescente com agenesia vaginal e sua família envolve uma abordagem multidisciplinar. Ela deve consistir em



▲ **Figura 37-11** Agenesia vaginal em uma menina de 16 anos de idade.

confirmação da capacidade de criar uma vagina funcional e enfatizar que ela tem função ovariana normal e, assim, a fertilidade preservada com tecnologia reprodutiva assistida.

A criação de uma vagina satisfatória é o objetivo do tratamento da agenesia vaginal. O tratamento deve ser postergado até a paciente estar iniciando a atividade sexual. A criação não operatória de uma vagina usando dilatadores vaginais seriados, em um método descrito por Frank e posteriormente modificado por Ingram, é relativamente livre de risco, mas requer motivação e cooperação por parte da paciente. O procedimento leva alguns meses para se completar. A relação sexual repetitiva também pode ser usada para criar uma vagina funcional. Recentes estudos têm mostrado que o uso de dilatadores resultou em um sucesso de 85 a 90% para a criação da vagina funcional.

A criação cirúrgica da neovagina é outra opção e a discussão deve abordar que muitas técnicas cirúrgicas irão requerer dilatação pós-operatória para manter a adequação vaginal. Atualmente, existem múltiplos métodos operatórios, mas não há consenso sobre a melhor abordagem.

A vaginoplastia de Abbé-McIndoe modificada é mais comumente executada. O procedimento envolve a criação de uma cavidade por meio da dissecação cirúrgica entre a uretra e a bexiga anteriormente e o corpo perineal e o reto posteriormente. A cavidade é revestida por um enxerto de pele de espessura parcial sobrepondo um molde de silicone mole ou plástico. Os pequenos lábios são presos ao redor do molde por sete dias antes da

remoção. No pós-operatório, a paciente deve continuar a usar dilatadores por vários meses para manter a patência vaginal. Taxas de satisfação da paciente maiores do que 80% foram registradas. As complicações incluem falha do enxerto, hematoma, formação de fistula e perfuração retal.

A laparoscopia de Davydov usa o peritônio pélvico da própria paciente para revestir a neovagina. Isto envolve dissecação do períneo para criar um espaço neovaginal enquanto mobiliza-se laparoscopicamente o peritônio. O peritônio é então suturado para o introito e uma sutura em bolsa fecha a extremidade craniana da neovagina. Um pequeno molde é deixado *in situ* durante seis semanas e a paciente começa então a dilatação diária até sua condição sexual estar regularmente ativa. Complicações relacionadas à lesão laparoscópica e à formação de fistula ocorreram; contudo, as pacientes registram função sexual similar à das mulheres com uma vagina nativa.

O procedimento de Vecchietti laparoscópico modificado cria uma neovagina igual a uma dilatação em 7 a 9 dias. Isto envolve a colocação de uma conta acrílica em forma de oliva de 2 cm na depressão vaginal que é puxada de forma gradual superiormente pelas linhas colocadas por laparoscopia que são então conectadas ao dispositivo de tração colocado sobre o abdome da paciente. As linhas são então apertadas de forma gradual aproximadamente 1 a 1,5 cm por dia durante uma semana. No pós-operatório, as pacientes devem comprometer-se com a dilatação vaginal diária até estarem, de forma regular, sexualmente ativas.

A vaginoplastia intestinal é o método preferido da maioria dos cirurgiões pediátricos, visto à correção imediata e duradora da anomalia. Cada segmento intestinal tem vantagens e desvantagens. A vaginoplastia intestinal é realizada selecionando-se um segmento de aproximadamente 10 cm de intestino que pode ser mobilizado, mas retém um pedículo vascular adequado para atingir o períneo. A vaginoplastia sigmoide tem sido o segmento intestinal mais comumente usado, dada sua proximidade com períneo e, portanto, pouca dificuldade de execução de uma anastomose livre de tensão ao introito.

A satisfação sexual pós-operatória tem sido avaliada de modo válido em apenas um número relativamente pequeno de pacientes que se submeteram à vaginoplastia intestinal. Das pacientes, 75% registraram satisfação.

4. Agenesia vaginal parcial (atresia)

A atresia vaginal ocorre quando o seio urogenital não consegue contribuir com a porção inferior da vagina. O segmento afetado da vagina é substituído por uma massa mole de tecido. A causa desta anomalia incomum é desconhecida. A ausência da vagina distal pode ser identificada pela visualização ultrassonográfica do sangue acumulado na parte superior da vagina, cérvix e útero.

Os sintomas são similares àqueles associados ao hímen imperfurado após a menarca. A inspeção da vulva revela achados idênticos àqueles da agenesia vaginal, mas a palpação retoabdominal revela uma massa pélvica grande e pegajosa. A imagem diagnóstica usando ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) ou RM confirmará o diagnóstico.

Tratamento

A cirurgia é indicada porque pode ocorrer obstrução do fluxo menstrual. Em algumas pacientes, a drenagem do útero pode ser atingida por meio de uma vagina reconstruída. Em outras, particularmente quando o útero é rudimentar, deve-se considerar uma histerectomia.

ANOMALIAS DO ÚTERO

As anomalias uterinas resultam da agenesia do ducto de Müller ou de um defeito na fusão ou na canalização. A classificação feita pela American Society for Reproductive Medicine (ASRM) é a mais aceita. Estas anomalias incluem útero bicorno (37%), útero arqueado (15%), septo incompleto (13%), útero didelfo (11%), septo completo (9%) e útero unicorno (4%).

A maioria das anomalias uterinas é assintomática e, portanto, não é detectada durante a infância ou início da adolescência. Os sintomas durante a adolescência são primariamente causados pela retenção do fluxo menstrual. A RM pode ser útil na determinação da anatomia em casos complicados por anomalias obstrutivas e é muitas vezes considerada como o "padrão-ouro" para a representação das anomalias no trato reprodutivo (Fig. 37-12).

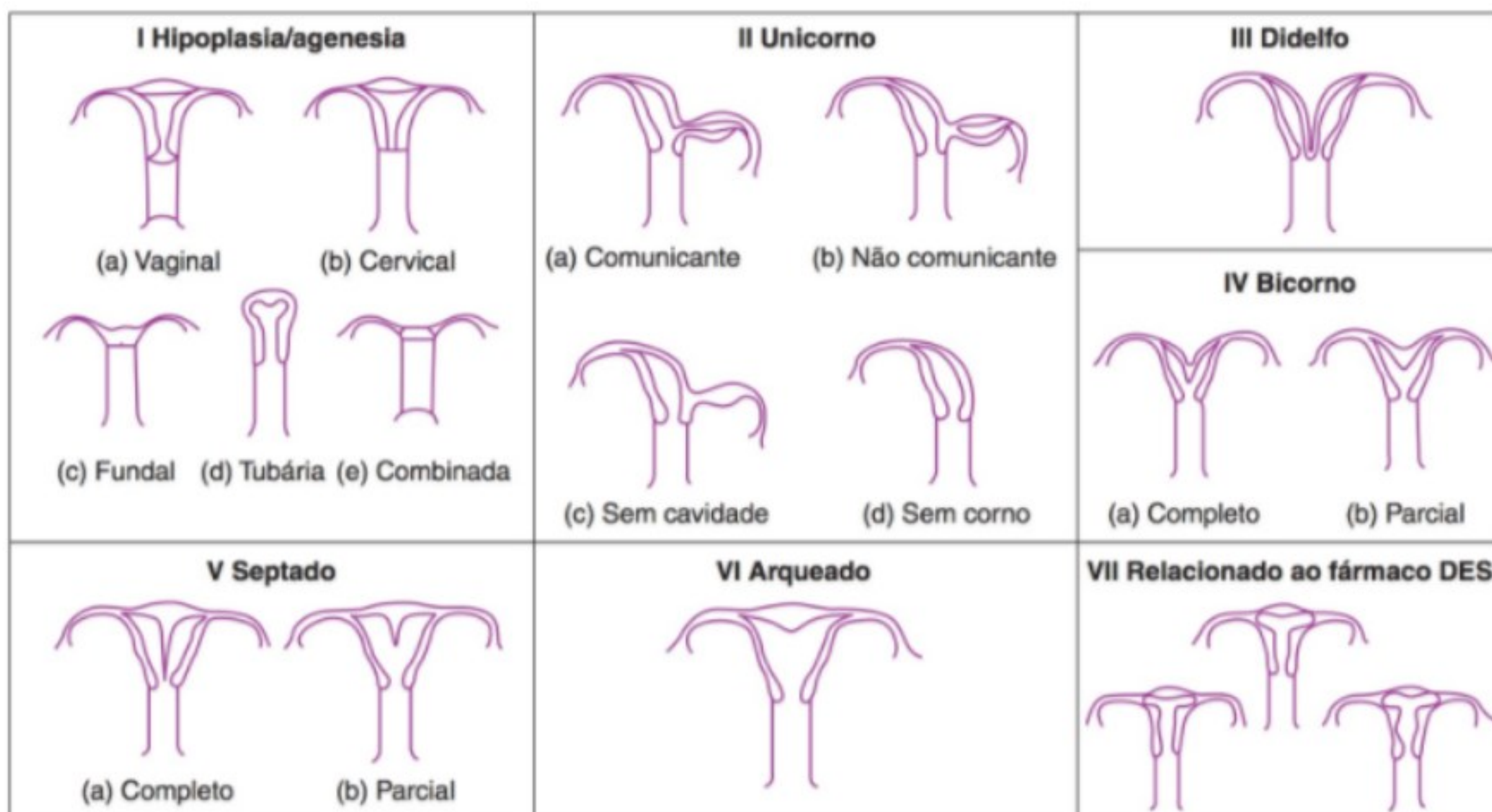
As anormalidades assintomáticas muitas vezes escapam da detecção até que interferem na reprodução; assim, elas são descritas em mais detalhes em outros capítulos deste texto.

1. Útero unicorno e corno uterino rudimentar

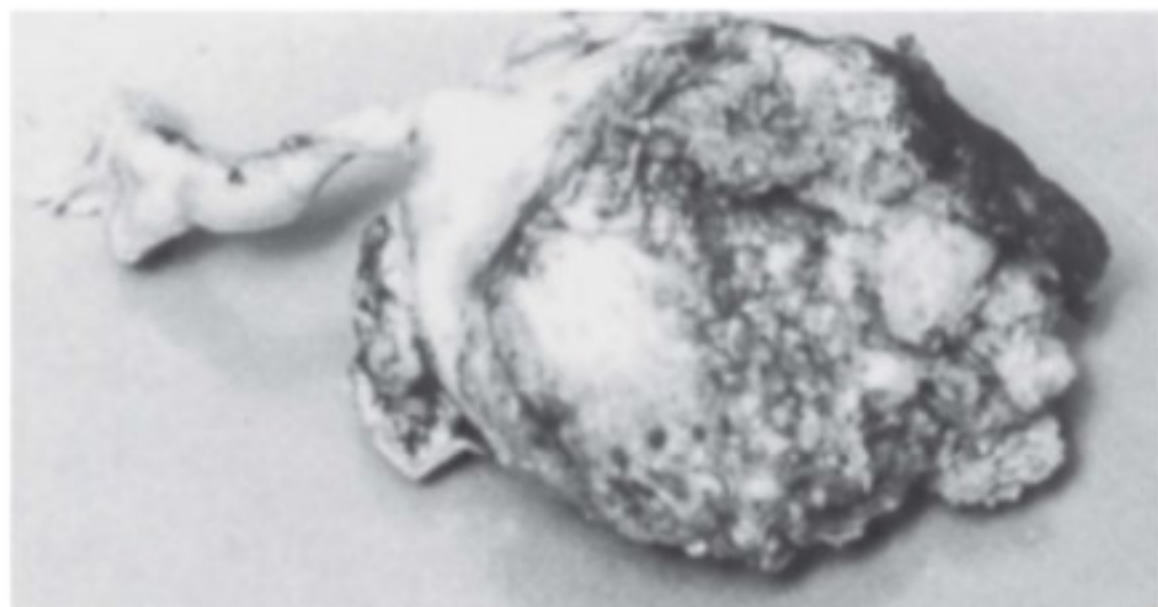
Um útero unicorno é um útero com apenas um corno com sua tuba uterina e ligamento redondo correspondentes. Ele resulta da agenesia de um ducto de Müller, com ausência de estruturas naquele lado. Quando o outro hemiútero está presente, ele muitas vezes cria um pequeno corno uterino rudimentar. Se este corno rudimentar não se comunica com a outra cavidade uterina ou com a vagina, o sangue menstrual não pode escapar, resultando em dismenorreia grave, hematometra ou piometra. Uma gestação que ocorre em um corno rudimentar pode resultar em ruptura, uma complicação que é potencialmente fatal para a mãe e para o feto (Fig. 37-13).

De maneira ideal, um corno rudimentar deve ser ressecado antes da concepção. A tuba e o ovário no lado afetado podem ser preservados, visto que o suprimento sanguíneo não é prejudicado. Se a cavidade endometrial do corno remanescente é penetrada durante a operação, a cesariana é uma maneira razoável de parto para quaisquer gestações subsequentes.

Como suspeitado com o dano unilateral no desenvolvimento mülleriano, as anomalias renais associadas são comuns. As pacientes com anomalias müllerianas com o útero unicorno correm risco aumentado de trabalho de parto prematuro e apresentação de nádegas. Como em outras anomalias obstrutivas, a endometriose e os aspectos de fertilidade subsequentes podem ser significativos em pacientes com um corno uterino obstruído ou hemiútero (Fig. 37-14).



▲ **Figura 37-12** Sistema de classificação das anomalias do ducto de Müller desenvolvido pela American Fertility Society (1998). DES, dietilestilbestrol (Reproduzida, com permissão, da American Society for Reproductive Medicine, direitos autorais, 2012).

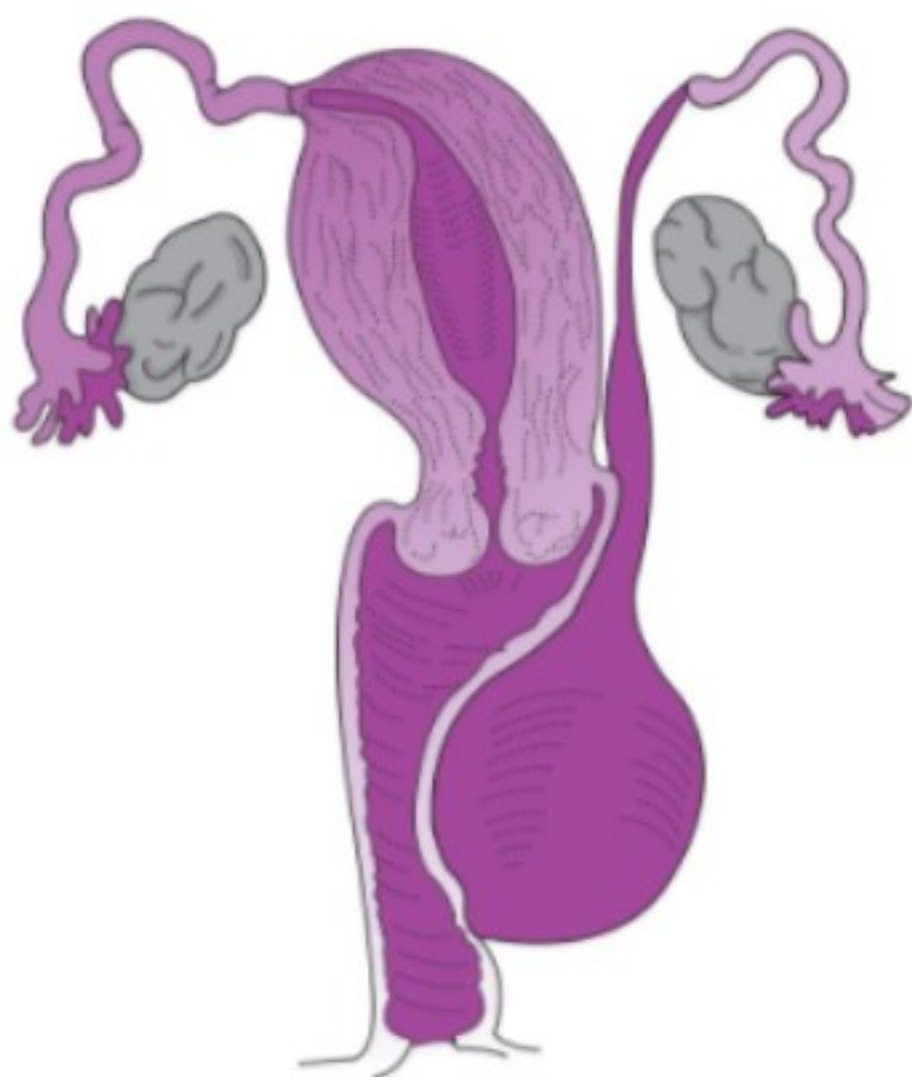


▲ **Figura 37-13** Gestação em um corno uterino rudimentar não comunicante que resultou em ruptura.

2. Útero bicornio e útero septado

O útero bicornio resulta da fusão parcial dos ductos de Müller, levando a vários graus de separação dos cornos uterinos. O fundo é profundamente indentado, muitas vezes em forma de coração. Atualmente, nenhuma intervenção cirúrgica é recomendada e as pacientes são acompanhadas de perto por motivos obstétricos, embora a função reprodutiva seja, em geral, boa. Na maioria dos casos, a vagina é normal.

O útero septado possui uma superfície externa normal no fundo, mas a cavidade endometrial é dividida em duas por um septo em linha média. Existem riscos maiores de aborto e outras complicações obstétricas. A ressecção histeroscópica do septo é atualmente a técnica de escolha e quase substituí por completo a metroplastia abdominal. A correção cirúrgica pode melhorar a



▲ **Figura 37-14** Útero unicorno com hemivagina obstruída. O endométrio que reveste a parte obstruída sangra na menarca e o sangue que preenche a parte inferior do cisto forma uma massa que se sobressai para dentro da vagina.

performance reprodutiva. Contudo, nas mulheres jovens, a decisão de intervir cirurgicamente antes de tentar a concepção ainda permanece incerta. A presença de septo vaginal concomitante pode influenciar o momento da intervenção.

ANOMALIAS DOS OVÁRIOS

Durante o desenvolvimento, os ovários, que no neonato estão localizados no abdome, descem para a pelve na puberdade. Os ovários podem ser puxados pelo ligamento redondo para o canal inguinal ou o grande lábio. Uma massa inguinal firme deve alertar o médico para a possível presença de uma gônada aberrante, possivelmente contendo os elementos testiculares, mesmo na presença de genitália externa feminina. Um cariótipo deve ser obtido. No momento do reparo da hérnia, a gônada deve sofrer biópsia. Caso prove-se ser um ovário, ela deve ser retornada à cavidade peritoneal, e a hérnia, reparada. Se testículos forem identificados, a gônada deve ser removida. Durante a infância, o ovário nunca está em repouso e os folículos crescem e se degeneram de forma contínua.

► Disgenesia gonadal (síndrome de Turner)

A síndrome de Turner é um distúrbio das mulheres caracterizado pela ausência de todos, ou de parte, do segundo cromossomo sexual normal. Aproximadamente, metade das pacientes tem monossomia do X (45,X). A maioria do restante tem mosaicismismo para 45,X, com uma ou mais linhagens celulares adicionais, e outras (5 a 10%) têm duplicação (isocromossoma) do braço longo de um cromossomo X [46,X,i(Xq)]. A síndrome de Turner ocorre em um de 2.500 para uma em 3.000 meninas nascidas vivas.

O distúrbio genético leva a uma constelação de achados físicos que muitas vezes incluem linfedema congênito, baixa estatura e disgenesia gonadal. Além disso, seios grandes e mamilos pequenos, pescoço alado, coarctação da aorta, anormalidades renais, pregas epicânticas proeminentes, nevos e outras anomalias somáticas (p.ex., quarto metacarpo curto) frequentemente ocorrem. Na maioria dos adultos com disgenesia gonadal, a gônada normal é substituída por uma estria fibrosa branca, 2 a 3 cm de comprimento e aproximadamente 0,5 cm de largura, localizada na crista gonadal. Histologicamente, a estria gonadal é caracterizada por ondas entrelaçadas de estroma fibroso denso, indistinguíveis do estroma ovariano normal.

O aumento na atresia e a incapacidade da formação de célula germinal diminuem o suprimento de oócito, mas, quando a atresia é incompleta, as mudanças puberais, a menstruação espontânea e mesmo gestações foram registradas.

De um quinto a um terço das meninas afetadas recebem um diagnóstico de recém-nascidas devido às mãos e os pés inchados ou à pele nugal redundante. Contudo, em muitas, a condição não é diagnosticada até a adolescência, quando elas não conseguem entrar na puberdade. A síndrome de Turner é a causa mais comum da baixa estatura em meninas de outra maneira saudáveis; portanto, o teste de cariótipo deve ser considerado em crianças e em adolescentes com estatura abaixo do terceiro percentil.

As meninas com a síndrome de Turner precisam de terapia hormonal gonadal para o desenvolvimento sexual,

intensificação do crescimento, manutenção do tecido reprodutivo e saúde psicossocial. Além disso, a prevenção da doença crônica, especificamente a perda óssea e possíveis doenças cardíacas precoces, precisa ser tratada nestas meninas.

A administração de uma dose bem baixa de estradiol (etinilestradiol, 100 mg/kg/d) em combinação com hormônio de crescimento a uma idade precoce tem se mostrado um auxiliar na melhora e na promoção da altura puberal ideal e na feminização adequada à idade.

ANOMALIAS DA URETRA E DO ÂNUS

A incapacidade do bebê recém-nascido de eliminar mecônio ou urina demanda investigação. A passagem de fezes ou urina por meio da vagina sugere uma comunicação fistulosa e geralmente a uretra ou o ânus são imperfurados.

Em geral, as anomalias são divididas em dois grupos principais: aqueles que formam a obstrução completa do trato intestinal e aqueles que estão associados com algum tipo de abertura anormal ou fistula.

Como os achados são extremamente diversos, apenas uma generalização ampla sobre o manejo de anomalias urogenitais deste tipo pode ser oferecida. A maioria das obstruções do trato intestinal ou urinário deve ser corrigida logo após o nascimento; contudo, algumas anomalias do trato genital associadas (p.ex., anomalias müllerianas), embora diagnosticadas ao mesmo tempo, podem se beneficiar da postergação da correção final até após o início da puberdade.

DISTÚRBIOS GINECOLÓGICOS EM CRIANÇAS NA PRÉ-MENARCA

VULVOVAGINITE

O prurido vulvar e a vulvovaginite são distúrbios ginecológicos comuns nas crianças. O prurido vulvar se refere à coceira da genitália feminina externa. Vulvovaginite, embora inconsistentemente delineada na literatura, geralmente envolve irritação da pele e da mucosa e corrimento vaginal. A criança é suscetível a estas duas condições por várias razões: a vulva pré-puberal é fina, sem coxins gordurosos labiais e pelo pubiano, bem como anatomicamente próxima ao ânus e seus contaminantes; a vagina não estrogenizada é atrofica, com grandes variações de pH para crescimento bacteriano e a higiene do períneo frequentemente não é a ideal à medida que a supervisão diminui com o envelhecimento. O Quadro 37-13 lista a classificação de vulvovaginite de acordo com a causa.

Achados clínicos

A vulvovaginite aguda pode desnudar a mucosa vulvar ou vaginal fina; contudo, o sangramento geralmente é mínimo. A secreção vaginal pode variar de mínima à mucopurulenta copiosa, e, às vezes, ela tem coloração sanguínea. Os sintomas variam de desconforto menor a prurido perineal relativamente intenso.

Quadro 37-13 Classificação da vulvovaginite de acordo com a causa

Vulvovaginite não específica

Infecção polimicrobiana associada com distúrbio na homeostase: secundária à higiene perineal insatisfatória ou a um corpo estranho.

Vulvovaginite devido à inoculação secundária

Infecção resultante da inoculação na vagina de patógenos afetando outras áreas do corpo por contato ou transmissões sanguíneas: secundária à infecção do trato respiratório superior ou à infecção do trato urinário.

Vulvovaginite específica

Infecção primária específica, mais comumente transmitida por via sexual: *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *herpes-vírus* *Treponema pallidum*, outras.

A criança com frequência se queixa de uma sensação de ardência, em particular quando a urina flui, acompanhada por uma secreção de odor fétido. A vulvovaginite deve ser excluída em crianças antes do tratamento para infecção do trato urinário. A secreção irritante inflama a vulva e muitas vezes leva a criança a coçar a área até o ponto de sangrar. A inspeção da vagina revela uma área de vermelhidão e dor que pode ser mínima ou pode se estender lateralmente para as coxas e para trás, no ânus.

O diagnóstico é suspeito pela aparência típica do tecido inflamado. Uma preparação a fresco revela inúmeros leucócitos e ocasionais hemácias. A cultura das secreções vaginais algumas vezes identifica o organismo causador.

A avaliação das secreções vaginais pode incluir esfregaços para coloração de Gram, culturas bacterianas, culturas para organismos micóticos, preparação a fresco, *Trichomonas* e ovos parasíticos.

A melhora na higiene perineal é importante para aliviar os sintomas e para prevenir recorrências. A maioria dos casos de prurido vulvar não específico se resolve com melhoras na higiene e evitando irritantes, incluindo sabonetes.

Qualquer evidência de patógenos que estão geralmente envolvidos nas DSTs deve ser acompanhada pela avaliação de abuso sexual.

A amoxicilina (20 a 40 mg/kg/d dividida em três doses) é efetiva contra uma variedade de organismos potencialmente patogênicos na vulvovaginite não específica. Uma amigdalite concomitante deve levantar a suspeita de inoculação genital por patógenos do *Streptococcus* do grupo A e deve ser tratada da mesma maneira que a infecção na garganta. Em casos de prurido perianal intenso que é especialmente incomodativo durante a noite, o tratamento antiparasitário pode aliviar os sintomas. A infecção com espécies de *Candida* é extremamente rara em crianças saudáveis após descontinuar o uso das fraldas até o início da puberdade. Quando a infecção é grave e observa-se dano mucosal extensivo, um curso curto de creme de estrogênio tópico é administrado para promover a cicatrização dos tecidos vulvar e vaginal. Quando a irritação é intensa, o creme de hidrocortisona pode ser necessário para aliviar a coceira. Nas infecções recorrentes refratárias ao tratamento ou associadas com um odor fétido, corrimento sanguinolento, a vaginoscopia é necessária para excluir um corpo estranho ou um tumor.

CORPOS ESTRANHOS

Os corpos estranhos vaginais induzem uma reação inflamatória intensa e resultam em corrimento de odor fétido, colorido com sangue. Geralmente, a criança não se lembra de inserir um corpo estranho ou não admitirá isso. As radiografias não são confiáveis para revelar um corpo estranho porque muitos objetos não são radiopacos, o mais comum sendo um pedaço pequeno de papel higiênico reencarnado. Os corpos estranhos do terço inferior da vagina podem ser descarregados com irrigação de solução salina morna. Se a vagina não puder ser adequadamente inspecionada no consultório mesmo após a remoção do corpo estranho, a vaginoscopia é indicada para confirmar que não existem outros corpos estranhos na parte superior da vagina. A anestesia geral é aplicada em alguns casos, baseado na idade e no desenvolvimento psicossocial da paciente.

PROLAPSO URETRAL

Ocasionalmente, o sangramento vulvar é o resultado do prolapso uretral. A mucosa uretral se salienta por meio do meato e forma uma massa vulvar hemorrágica, sensível, que está separada da vagina. O tratamento consiste em esponjas úmidas mornas e em um curso curto de terapia usando creme de estrogênio, quando a lesão é muito pequena e a micção está prejudicada. A ressecção do tecido com prolapso deve ser reservada para uma criança sintomática com cateter vesical inserido por 24 horas após a cirurgia.

LÍQUEN ESCLEROSO

O líquen escleroso da vulva é uma distrofia hipertrófica com predominância de uma em 900 meninas. Ele tem distribuição etária bimodal no período de pós-menopausa e na idade pré-puberal. Histologicamente, os achados de ambas as faixas etárias são similares, com achatamento das cristas epiteliais, hialinização dos tecidos subdérmicos e queratinização.

A apresentação clínica inclui uma lesão de cor marfim esbranquiçada que não se estende além do meio dos grandes lábios lateralmente ou para dentro da vagina medialmente (Fig. 37-15). O clitóris, forquilha posterior e áreas anorretais são frequentemente envolvidas, formando uma figura de 8. Embora a maioria das lesões seja predominantemente branca, algumas têm marcas vasculares acentuadas. Elas tendem a machucar-se com facilidade, formando bolhas sanguinolentas, e são suscetíveis a infecções secundárias. Os sintomas consistem em prurido intenso, irritação vulvar e disúria. A coceira é comum e ocasionalmente provoca sangramento ou leva à infecção secundária e à distorção do introito.

A confirmação histológica não é necessária nas crianças, o oposto das mulheres na pós-menopausa, devido a não existência de potencial maligno para esta faixa etária. O tratamento geralmente consiste em melhora na higiene local e na redução do trauma. Atualmente, o uso de corticosteroides tópicos ultrapotentes (propionato de clobetasol, 0,05%) uma ou duas vezes ao dia durante 4 a 8 semanas é aceito como terapia de primeira linha. Ocasionalmente, o alívio dos sintomas não ocorre antes de 12 semanas de tratamento. Novos tratamentos com inibidores



▲ **Figura 37-15** Líquen escleroso da vulva em uma criança de 6 anos de idade.

de calcineurina parecem ser efetivos; contudo, sua segurança em longo prazo ainda não foi determinada. Mais da metade das crianças melhora significativamente ou se recupera durante a puberdade.

ADESÃO LABIAL

A adesão labial é comum nas crianças pré-puberais com uma ocorrência estimada de 0,6 a 3% e um pico na incidência em 13 a 23 meses. A causa não é conhecida, mas provavelmente está relacionada a baixos níveis de estrogênio. A pele que cobre os lábios é extremamente fina e a irritação local pode induzir a coceira, o que pode desnudar os lábios. Os lábios então aderem na linha média e ocorre a nova epiteliação nos dois lados (Fig. 37-16). É importante diferenciar esta condição da ausência congênita de vagina.

A maioria das crianças com pequenas áreas de adesões labiais é assintomática. A disúria e as infecções urinárias recorrentes são sintomas cardinais naquelas com adesão completa ou anterior, embora infrequentes.

A fusão labial assintomática de mínima a moderada não requer tratamento. A fusão sintomática pode ser tratada com um curso de creme de estrogênio aplicado duas vezes ao dia por 3 a 12 semanas, resultando em separação bem-sucedida em 50 a 88% dos casos. Quando a puberdade se aproxima nas meninas com falha no tratamento médico ou se existem sintomas urinários graves, a separação cirúrgica dos lábios é indicada. Isto pode ser feito na sala de operação, sob anestesia, ou como um procedimento de consultório, usando gel de lidocaína tópica (xilocaína), 1 a 2%. Devido aos baixos níveis de estrogênio, as recorrências de



▲ **Figura 37-16** Adesão labial em uma menina jovem. Observe a linha vertical translúcida no centro onde os lábios são fundidos juntos.

adesão labial são comuns até a puberdade. Após a puberdade, a condição se resolve de forma espontânea. A melhora da higiene perineal e a remoção dos irritantes vulvares podem auxiliar na prevenção de recorrências.

LESÕES GENITAIS

A maioria das lesões à genitália durante a infância é acidental. Muitas são de pequena significância, mas algumas são fatais e requerem intervenção cirúrgica. O médico deve determinar como a criança adquiriu a lesão, tendo em mente que a criança requer proteção se ela for vítima de abuso físico ou sexual.

1. Lesões vulvares

A contusão da vulva proveniente principalmente da lesão fechada em geral não requer tratamento. Um hematoma se manifesta como uma massa redonda, tensa, esquimótica, sensível (Fig. 37-17). Um pequeno hematoma vulvar geralmente pode ser controlado pela pressão com uma compressão fria. A vulva deve ser mantida limpa e seca. Um hematoma que é grande ou continua a aumentar de tamanho pode requerer incisão, com remoção do sangue coagulado e ligação dos pontos sangrantes.



▲ **Figura 37-17** Grande hematoma vulvar secundário a uma lesão em bicicleta.

Se a fonte do sangramento não puder ser encontrada, a cavidade deve ser fechada com gaze e um firme curativo de pressão deve ser aplicado. O curativo é removido em 24 horas. Antibióticos profilático de amplo espectro podem ser aconselháveis.

Quando um grande hematoma obstrui a uretra, é necessária a inserção de um cateter, geralmente com uma abordagem suprapúbica. A radiografia da pelve pode ser necessária para descartar fratura pélvica.

2. Lesões vaginais

As lesões vaginais ocorrem quando uma menina cai sobre um objeto pontiagudo e se empala; além disso, há um aumento na taxa de acidentes envolvendo lesões por insuflação causadas por uma queda de *jet ski* ou contato direto com jatos de água de piscina ou banheiras de hidromassagem, permitindo que a água pressurizada entre na vagina. Tais lesões podem não produzir sinais de trauma externo, mas o exame cuidadoso (muitas vezes com anestesia) revelará a extensão da lesão.

Quando o hímen é lacerado ou outras evidências indicam que um objeto entrou na vagina ou penetrou no períneo, um exame detalhado de todo o canal vaginal é necessário para excluir lesões para a parte superior da vagina ou vísceras intrapélvicas (Fig. 37-18).

A maioria das lesões vaginais envolve as paredes laterais. Em geral, há relativamente pouca perda de sangue e a criança não sente muita dor se apenas a mucosa estiver danificada. Se a laceração se estender além da cúpula vaginal, a exploração da cavidade pélvica é necessária para descartar a extensão para o ligamento largo ou cavidade peritoneal. A integridade da bexiga e do intestino deve ser confirmada pela cateterização e palpação retal. Devido ao pequeno calibre dos órgãos envolvidos, instrumentos especiais, bem como a exposição e assistência adequados, podem ser requeridos para o reparo das lesões vaginais em meninas jovens. De maneira alternativa, o sangramento pode ser controlado pela embolização angiográfica do vaso que está sangrando. Muitas lacerações vaginais são limitadas aos tecidos da mucosa e da submucosa e são reparadas com material de sutura após a hemostasia completa ser assegurada.



▲ **Figura 37-18** Perfuração transvaginal de fundo de saco e penetração da cavidade peritoneal por uma queda sobre o cabo de um esfregão. O sangramento escasso proveniente de um rompimento do hímen foi o único sintoma na admissão.

3. Lesões anogenitais causadas pelo abuso

O abuso sexual é definido como carícias ou penetração, coagida ou forçada, vaginal, anal, intercrural ou oral-genital. Muitas crianças que são vítimas de abuso sexual não apresentam lesões físicas. O hímen é examinado em um método definido como “pelo relógio”, sendo a posição de 12 horas sob o clitóris, e a posição de 6 horas acima do ânus, independentemente da posição da criança durante a avaliação. O diagnóstico de abuso sexual, que foi uma vez focado nas medidas genitais, principalmente na configuração do hímen, é atualmente baseado nas afirmações descritivas feitas pela criança.

O hímen é uma estrutura elástica e, portanto, ele nem sempre demonstra sinais de abuso no exame. Em um estudo publicado com 2.310 crianças encaminhadas para avaliação de possível abuso sexual, 96,3% de todas elas tiveram um exame normal. Em outro estudo, as gestantes adolescentes foram consideradas como tendo igualmente um hímen intacto. Infelizmente, mesmo quando lesionadas, muitas destas crianças podem não ser avaliadas durante semanas, meses ou até anos após o incidente. O atraso permite que o sêmen e a sujeira saiam e que a maioria, se não todas, lesões cicatrizem.

As lesões na vulva podem ser causadas pela manipulação da vulva ou do introito, sem penetração vaginal ou pela fricção do pênis contra a vulva da criança (“intercurso seco”). Eritema, inchaço, machucado da pele e escoriações são encontrados nos lábios e nos vestibulos. Estas lesões são superficiais e muitas vezes limitadas à pele vulvar; elas devem se resolver em alguns dias e não requerem tratamento especial.

A higiene meticulosa do períneo é importante na prevenção de infecções secundárias. Banhos de assento devem ser usados para remover secreções e contaminantes. Em algumas pacientes com abrasões cutâneas extensas, antibióticos de amplo espectro devem ser administrados como profilaxia. Grandes rompimentos vulvares requerem sutura, que é mais bem executada sob anestesia geral. Para feridas infectadas ou mordidas, imunização antitetânica deve ser oferecida se a pessoa já não estiver imunizada. Antibióticos de amplo espectro devem ser

usados para terapia em vez da profilaxia. A maioria das lesões vaginais ocorre quando um objeto penetra a vagina por meio da abertura himenal. Um exame detalhado incluindo vaginoscopia é necessário para excluir lesões na parte superior da vagina.

O exame do ânus e do reto é mais fácil do que o exame da vagina, e a maioria das crianças o tolera bem. Como o esfíncter anal e o canal anal permitem alguma dilatação, raramente ocorre um rompimento da mucosa anal ou do esfíncter após um ataque com os dedos. Contudo, a penetração por um objeto maior quase sempre resulta em algum grau de lesão, que varia de inchaço da margem do ânus ao rompimento amplo do esfíncter. No período imediatamente subsequente à penetração, os principais achados são lassidão do esfíncter resultando em dilatação anal, inchaço e pequenos rompimentos da margem do ânus. Se o esfíncter não estiver partido, ele pode se encontrar em espasmo e não permitirá o exame digital. Dentro de dias, o inchaço diminui e os rompimentos da mucosa cicatrizam, formando ocasionalmente cicatrizes. Se ele não estiver partido, o esfíncter anal readquire a função. A penetração anal repetida durante um período de tempo prolongado pode levar o esfíncter anal a ficar frouxo, formando uma abertura alargada. A mucosa anal engrossa e perde suas pregas normais. Embora alguns investigadores sugiram que muitas crianças que experimentam ataque anal exibam cicatrizes e pólipos, estudos longitudinais demonstram que as lesões anais cicatrizam por completo na maioria das crianças.

Ocasionalmente as vítimas infantis de abuso contraem uma DST. O risco de uma criança pré-puberal contrair uma DST após o abuso sexual é relativamente baixo, estimado entre 2 a 5%. O tratamento da gonorreia, clamídia e sífilis pode ser postergado até que os resultados dos testes estejam disponíveis. Um teste VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) repetido para detectar a soroconversão é requerido seis semanas depois. A profilaxia para hepatite B com vacina para a hepatite B é recomendada após o abuso sexual. Para as vítimas não imunizadas com exposição de alto risco, os profissionais podem também considerar acrescentar ao esquema a imunoglobulina para hepatite B. As Orientações de Tratamento das Doenças Sexualmente Transmissíveis não recomendam o rastreamento de rotina para HIV para todas as vítimas infantis de abuso sexual. Os clínicos devem tentar identificar crianças que correm risco elevado de exposição ao HIV e considerar o oferecimento de aconselhamento e terapia profilática a elas. Nas meninas puberais, a necessidade de contracepção pós-relação sexual deve ser abordada. As orientações para o cuidado de crianças e adolescentes que sofreram abuso sexual são mais bem encontradas na literatura dedicada a este assunto.

A mutilação genital feminina (circuncisão feminina), que pode ser observada como uma forma de abuso infantil, é ainda praticada em algumas partes do mundo. Estima-se que de 100 a 140 milhões de meninas e mulheres sofreram alguma forma de mutilação genital feminina. As vítimas podem sofrer de infecções, lesão com sangramento ao tecido adjacente e cicatrização do tecido danificado, resultando em retenção urinária e menstrual, dispareunia e dificuldades no momento do parto. A Organização Mundial de Saúde e outras organizações de saúde têm abertamente condenado esta prática.

► Serviços de proteção e aconselhamento

É imprescindível garantir que a criança seja encaminhada para um ambiente seguro. Quando há suspeita de que a criança é vítima de abuso sexual, é aconselhável interná-la em um hospital, seguido pelo encaminhamento da criança a serviços de proteção para uma avaliação adicional.

No período imediatamente seguinte ao ataque sexual ou à revelação do abuso sexual, a criança e sua família muitas vezes necessitam de suporte emocional diário intensivo, aconselhamento e orientação. As vítimas infantis mostram muitas vezes sinais de depressão e têm sentimentos de culpa, medo e baixa autoestima. O encaminhamento adequado para aconselhamento é imprevisível. A principal ênfase do suporte emocional envolve o fortalecimento do ego da criança, melhorando sua autoimagem e lhe ajudando a aprender a confiar nas outras pessoas e se sentir novamente segura. Para começar o processo de fortalecimento, a criança precisa perceber que ela foi a vítima. Com frequência, a criança tem sentimentos positivos e negativos em relação ao agressor e pode precisar de ajuda para solucionar estes sentimentos. As relações da criança com seus pais e com outros membros da família são cruciais e podem precisar de reestruturação. Após esta fase de intervenção na crise, é iniciado um programa de tratamento usando terapia individual e com grupo de pares.

Adams JA. Guidelines for medical care of children evaluated for suspected sexual abuse: an update for 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;209:435-441. PMID: 18797295.

Kelly P, Koh J, Thompson JM. Diagnostic findings in alleged sexual abuse: symptoms have no predictive value. *J Paediatr Child Health* 2006;42:112-117. PMID: 16509910.

NEOPLASIAS GENITAIS

Os tumores genitais são incomuns, mas devem ser ponderados quando se considera que uma menina tem uma úlcera genital crônica, edema não traumático da genitália externa, protrusão tecidual a partir da vagina, uma secreção sanguinolenta ou fétida, dor ou aumento abdominal ou maturação sexual prematura. Praticamente todo tipo de neoplasia genital registrado nos adultos também foi encontrado nas meninas com menos de 14 anos. Aproximadamente, 50% dos tumores genitais nas crianças são pré-malignos ou malignos e são responsáveis por 1% de todas as malignidades infantis.

1. Tumores benignos da vulva e da vagina

Teratomas, hemangiomas, cistos simples do hímen, cistos de retenção dos ductos parauretrais, granulomas benignos do períneo e condiloma acuminado são algumas das neoplasias vulvares benignas observadas nas crianças e nas adolescentes.

A obstrução do ducto parauretral pode formar um cisto relativamente grande que distorce o orifício uretral. O tratamento recomendado é a intervenção cirúrgica.

Os teratomas geralmente se apresentam como massas císticas que surgem a partir da linha média do períneo. Embora um teratoma nesta área seja benigno, a recorrência local é provável. Para



▲ **Figura 37-19** Cisto vulvar e himenal simples que surge posterior à uretra de um bebê recém-nascido.

prevenir a recorrência, uma generosa margem de tecido saudável é excisado sobre a periferia da massa.

Os hemangiomas capilares geralmente não requerem tratamento a não ser a tranquilização. Contudo, devido a sua tendência de sangramento, os hemangiomas cavernosos são mais bem tratados de modo cirúrgico.

A maioria dos tumores benignos da vagina nas crianças são resquícios de cistos uniloculares do ducto mesonéfrico (Fig. 37-19) e não requerem cirurgia. Os cistos sintomáticos (p.ex., aqueles que bloqueiam a vagina) podem ser tratados cirurgicamente. A remoção de uma grande porção da parede do cisto e a marsupialização das bordas, que previne a recidiva de líquido, geralmente são suficientes.

2. Tumores malignos da vagina e da cérvix

► Sarcoma botrioide (rabdiossarcoma embrionário)

Os rabdiossarcomas embrionários são mais comumente observados em meninas muito jovens (menos de 3 anos de idade). O tumor geralmente envolve a vagina, mas a cérvix pode também ser afetada, em particular no grupo adolescente, e estes tumores têm um melhor prognóstico. A apresentação clínica é caracterizada pelo sangramento vaginal em uma criança e pelo sangramento irregular na menina puberal. Os tumores surgem nos tecidos da submucosa e se disseminam rapidamente por debaixo de um epitélio vaginal intacto. Nos estágios iniciais o tumor pode ser observado por vaginoscopia como uma ou mais projeções polipoides dentro da cavidade vaginal; posteriormente, ele se salienta em uma série de tumefações botrioides projetando-se dos vestibulos (assim o termo sarcoma botrioide; Fig. 37-20). O diagnóstico é feito com base na avaliação histológica. Ocasionalmente, a microscopia eletrônica pode ser requerida para confirmar o diagnóstico final.



▲ **Figura 37-20** Sarcoma botrioide se apresentando como tumefação hemorrágica salientando-se da vagina.

Com o passar dos anos, tem ocorrido uma mudança no tratamento desta condição da cirurgia radical para uma abordagem multimodal envolvendo cirurgia conservadora com quimioterapia e radioterapia. Esta abordagem tem estado associada à melhora da sobrevida e à preservação da anatomia e da função normais.

A intervenção cirúrgica frequentemente consiste apenas em conização cervical ou em histerectomia simples com preservação dos ovários. Ela é então seguida pela quimioterapia combinada (vincristina, dactinomicina e ciclofosfamida).

A detecção precoce e o tratamento combinado de cirurgia, quimioterapia e ocasionalmente radioterapia para tumor residual têm melhorado o prognóstico de pacientes, com taxas de sobrevida de dois e cinco anos para a doença inicial atingindo mais de 96 e 83%, respectivamente.

▶ Outros tumores malignos da vagina

Três tipos de carcinoma vaginal podem aparecer durante a infância e o início da adolescência. O carcinoma endodérmico ocorre com mais frequência nas crianças jovens. O carcinoma que surge em um resquício de um ducto mesonéfrico (carcinoma mesonéfrico) ocorre com mais frequência em meninas com 3 anos de idade ou mais. O adenocarcinoma de células claras de origem mülleriana, muitas vezes associado com uma história de exposição antenatal ao dietilestilbestrol (DES), é encontrado com mais frequência nas meninas adolescentes na pós-menarca. Os aspectos clínicos e o tratamento de lesões malignas da vagina e da cérvix são similares àqueles das mulheres adultas.

3. Tumores ovarianos

Com o crescente uso de modalidades de imagem, maiores números de cistos ovarianos estão sendo diagnosticados. A maioria destes cistos é assintomática e regride de forma espontânea com o passar do tempo; assim, a maioria dos clínicos prefere apenas observar. A decisão de intervir é baseada no tamanho do cisto, nas características de ultrassonografia e nos sintomas clínicos.

▶ Torção ovariana

Com base na localização abdominal do ovário e do ligamento útero-ovariano longo, os anexos das meninas pré-puberais correm risco aumentado de torção, com uma prevalência de 3%. O diagnóstico é complicado por sua vaga apresentação clínica. Os únicos sintomas consistentes são dor abdominal e aumento ovariano do mesmo lado demonstrado pela ultrassonografia. Estudos dopplerfluxométricos podem contribuir adicionalmente para o diagnóstico; contudo, mesmo a presença de fluxo nos vasos ovarianos não deve excluir a impressão clínica. Quando há suspeita de torção ovariana, um procedimento cirúrgico imediato deve ser feito para o diagnóstico e manejo apropriados, geralmente realizado por meio de laparoscopia operatória. Durante a cirurgia, uma abordagem conservadora é defendida devido à enorme capacidade de revitalização do tecido ovariano nestas pacientes e à baixa taxa de neoplasias verdadeiras; 25% das pacientes têm ovários normais e quase outros 50% das pacientes têm cistos funcionais envolvidos. A ooforopexia deve ser considerada em casos de torção recorrente ou envolvimento ovariano simples.

Embora os tumores ovarianos sejam a neoplasia genital mais comum encontrado nas crianças e adolescentes, eles representam apenas 1% de todas as neoplasias nas crianças na pré-menarca. Tumores ovarianos de todas as variedades (com exceção dos tumores de Brenner) foram registrados em crianças na pré-menarca, mas, nesta população, raramente eles são malignos.

▶ Tumores benignos

Os teratomas císticos benignos (cistos dermóides) são responsáveis por pelo menos 30% de todas as neoplasias nesta faixa etária, com uma incidência de 18% e bilateralmente em 10% dos casos. Eles geralmente são assintomáticos e diagnosticados pela ultrassonografia abdominal executada para outras indicações. O manejo expectante para os cistos menores que 6 cm pode ser razoável, considerando o baixo risco de torção e transformação maligna (menos de 0,17%) e o risco aumentado de prejuízo da função reprodutiva com o tratamento cirúrgico.

Outros tumores, como o teratoma funcional e o gonadoblastoma, são raros e são manejados pela remoção cirúrgica.

▶ Tumores malignos

Setenta por cento dos cânceres ovarianos têm origem nas células germinativas, com o disgerminoma sendo responsável por metade deles. Embora os sintomas mais comuns de tumores ovarianos sejam dor abdominal e uma massa abdominal, a dor forte aguda, a irritação peritoneal ou a hemorragia intra-abdominal podem ser o sinal inicial. Apesar do avanço na tecnologia de imagem aplicada para a exploração das massas ovarianas, pelo menos 25% de todos os tumores ovarianos na infância escapam ao diagnóstico até que a laparotomia exploradora é executada. O uso de marcadores séricos, como inibina e α -fetoproteína, pode ser útil em crianças com aumento ovariano.

O manejo das neoplasias ovarianas em crianças na pré-menarca varia daquele nas pacientes com mais idade, porque a função ovariana continuada é necessária para completar a

maturação sexual e somática nas crianças. Nas pacientes pós-puberais, a intervenção cirúrgica deve objetivar, sempre que possível, preservar o potencial reprodutivo. A salpingo-ooforectomia unilateral é geralmente empregada nas mulheres jovens com tumores de estágio IA (menos de 10 cm, removido sem ruptura sem evidência de disseminação metastática). Aproximadamente 8 a 15% dos disgerminomas são bilaterais e, desse modo, o ovário contralateral é inspecionado e quaisquer áreas suspeitas recebem biópsia. Se houver envolvimento bilateral, então o útero pode ser deixado *in situ* para futuras opções reprodutivas com doação de óvulo. A taxa de sobrevida para pacientes tratadas para disgerminoma em estágio inicial foi considerada 96,9%. Se um tumor se estendeu além do ovário, a cirurgia mais radical (salpingo-ooforectomia bilateral com histerectomia) é indicada, independentemente da idade. Os tumores de células germinativas respondem extremamente bem à quimioterapia, com exceção dos disgerminomas, que respondem bem à radioterapia; contudo, a quimioterapia com vários agentes é usada também nestes tumores de modo a preservar o potencial reprodutivo.

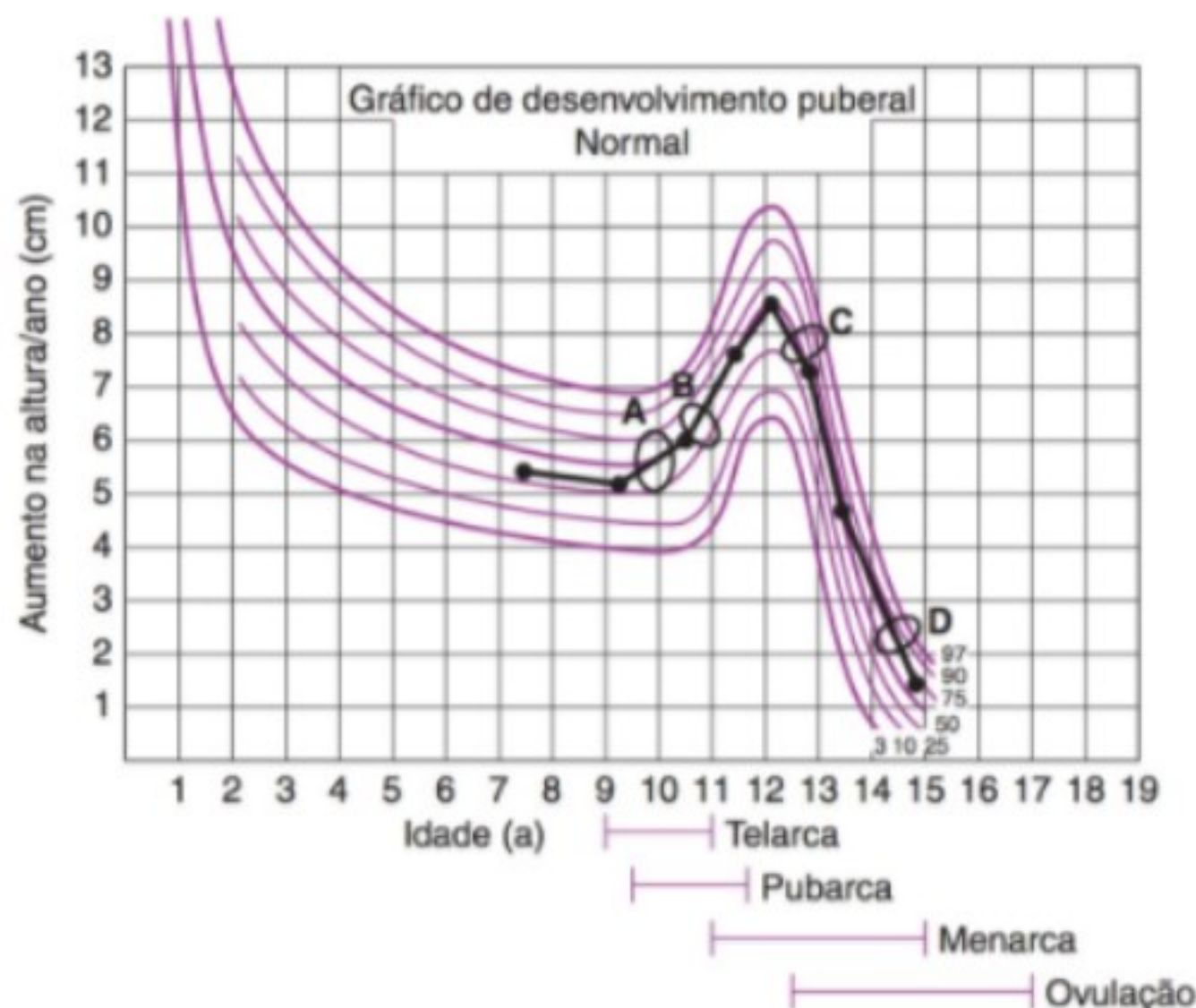
PUBERDADE

A puberdade é o processo pelo qual as pessoas sexualmente imaturas se tornam capazes de reproduzir. Estas mudanças ocorrem em grande parte como resultado da maturação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. A puberdade é caracterizada pela inclinação progressiva da produção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), levando a níveis crescentes de FSH e de hormônio luteinizante (LH). Estas mudanças são obtidas por meio de dois mecanismos que ocorrem no hipotálamo: aumento da resistência aos níveis de estrogênio circulante e a uma diminuição na atividade inibidora de neurotransmissores nos neurônios que secretam GnRH. As mudanças são determinadas por fatores genéticos e ambientais, como a localização geográfica e a composição de gordura corporal, e são mediadas por proteínas de leptina e kisspeptina. Geralmente, o desenvolvimento da mama, que inicialmente pode ser unilateral, crescimento de pelo pubiano e um acentuado aumento na taxa de crescimento (*surto de crescimento adolescente*) precedem o sangramento uterino em aproximadamente dois anos. A sequência normal dos eventos no desenvolvimento sexual é esboçada na Figura 37-21. Pelos pubianos e axilares podem aparecer antes, ao mesmo tempo ou bem depois do aparecimento do tecido mamário. A mucosa vaginal, que nas meninas pré-puberais é de cor vermelho-escuro, adquire uma aparência úmida e rosa-pastel à medida que a exposição de estrogênio aumenta. Menarca — o primeiro derramamento menstrual de revestimento endometrial engrossado — indica o processo de desenvolvimento de características sexuais secundárias. Os ciclos ovulatórios regulares, que geralmente ocorrem 20 meses depois, marcam o final da maturação puberal.

Anders JF, Powell EC. Urgency of evaluation and outcome of acute ovarian torsion in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:532-535. PMID: 15939851.

Libby L, Shadlinger MD, Rochelle F, et al. Preoperative sonographic and clinical characteristics as predictors of ovarian torsion. *J Ultrasound Med* 2008;27:7-13. PMID: 18096725.

Panteli C, Curry J, Kiely E, et al. Ovarian germ cell tumours: A 17-year study in a single unit. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:96-100. PMID: 19360543.



▲ **Figura 37-21** Gráfico de desenvolvimento puberal para uma menina adolescente com desenvolvimento normal. Os dados de crescimento são convertidos para a velocidade de crescimento e diagramados. A curva de velocidade de crescimento mostra a aceleração inicial no crescimento, seguida pelo surto de crescimento e pela subsequente desaceleração. Sobrepostos nesta curva estão os seguintes eventos puberais: A, telarca; B, pubarca; C, menarca; D, início da ovulação (Reproduzida, com permissão, de Reindollar RH, McDonough PG. Delayed sexual development: Common causes and basic clinic approach. *Pediatr Ann* 1981;10:178).

O primeiro período menstrual ocorre a uma idade média de 12,43 anos nas meninas nos Estados Unidos. Embora a idade da menarca nas meninas afro-americanas seja bem similar, as características sexuais secundárias muitas vezes ocorrem mais cedo.

A variação normal da menarca é dos 10 aos 14 anos. Na presença de características sexuais secundárias, a intervenção clínica pode ser postergada até os 16 anos de idade.

Roy JR, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans — a review. *Med Sci Monit* 2009;15:RA137-145. PMID: 19478717.

Shafi T. The adolescent sexual health visit. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2009;36:99-117. PMID: 19344850.

Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci* 2004;7:1040-1047. PMID: 15452575.

DISTÚRBIOS DE MATURAÇÃO SEXUAL

► Puberdade precoce

A precocidade sexual é o início da maturação sexual em qualquer idade que seja 2,5 desvios-padrão mais cedo do que a idade normal para aquela população, sendo geralmente antes dos 8 anos de idade. Ela pode ser classificada como central, ou dependente do GnRH, puberdade precoce (puberdade precoce verdadeira) ou puberdade precoce periférica, não dependente do GnRH (puberdade pseudoprecoce).

► Puberdade precoce central

A puberdade precoce central (PPC), ou puberdade precoce dependente do GnRH, é o desenvolvimento puberal normal que ocorre em uma idade precoce. A ativação prematura do eixo hipotalâmico-hipofisário é seguida pela secreção de gonadotrofina, que por sua vez estimula as gônadas a produzirem hormônios esteroides e, subsequentemente, mudanças puberais. A puberdade precoce dependente do GnRH é observada com mais frequência nas meninas que nos meninos. A causa de tal desenvolvimento precoce permanece na maioria das vezes desconhecida. A maioria das meninas com suspeita de ter PPC se constitui de crianças saudáveis cuja maturação puberal começa no início do fim da curva de distribuição normal. Em geral, quanto mais idade tem a criança, menor a chance de achar uma etiologia orgânica para PPC. Estudos de imagem do sistema nervoso central (SNC) destas meninas de 6 a 8 anos de idade sem outras patologias geralmente não revelam anormalidades estruturais.

Ocasionalmente, a puberdade precoce está associada com anormalidades do SNC, incluindo hamartomas hipotalâmicos, gliomas ópticos e neurofibromas, bem como outras neoplasias do SNC. A irradiação craniana e as lesões ao sistema nervoso central também podem estar associadas à puberdade precoce. A terapia em excesso prolongada com esteroides sexuais exógenos ou distúrbios endócrinos como hipotireoidismo podem acelerar a maturação do eixo hipotalâmico-hipofisário, resultando em puberdade precoce.

O diagnóstico é feito com a ajuda de um exame físico e história minuciosos em conjunto com avaliações radiológicas e laboratoriais.

► Puberdade precoce não dependente de GnRH periférica

A puberdade precoce periférica, ou puberdade precoce não dependente do GnRH, é o aparecimento do desenvolvimento puberal, mas a presença de esteroides sexuais é independente da liberação de gonadotrofina hipofise. As causas de puberdade precoce incluem hiperplasia suprarrenal congênita, tumores que secretam gonadotrofina coriônica humana, tumores da glândula suprarrenal ou gônadas, síndrome de McCune-Albright (SMA) e a exposição a hormônios de esteroide sexual exógenos.

A. Estrogênios endógenos

O ovário no recém-nascido do sexo feminino contém 1 a 2 milhões de folículos primordiais, a maioria dos quais se submete à atresia durante a infância sem produzir quantidades significativas de estrogênio. Contudo, grandes cistos foliculares capazes de produzir estrogênios ocorrem ocasionalmente e podem causar feminização. Os tumores benignos do ovário (p.ex., teratoma, cistadenoma) podem produzir estrogênio ou podem induzir o tecido ovariano circundante a produzir esteroides. Os esteroides sexuais circundantes (estrogênio ou testosterona) provêm da glândula suprarrenal ou da gônada, independentemente da porção hipotalâmico-hipofise do eixo puberal. Os tumores das células da granulosa capazes de produzir estrogênio são uma rara causa de feminização pré-puberal. Outros tumores raros de origem extragonadal, incluindo adenomas suprarrenais e hepatomas, também podem produzir estrogênios.

B. Estrogênios exógenos

A ingestão de estrogênios ou o uso prolongado de cremes contendo estrogênios é uma causa possível, mas incomum de feminização precoce. Uma dieta rica em fitoestrogênios (em sua maioria extratos de soja) poderia exercer um efeito similar. A interrupção imediata é indicada. Xenoestrogênios (desreguladores endócrinos) encontrados em rios e em solos de regiões industriais podem igualmente estimular os receptores de estrogênio.

C. Síndrome de McCune-Albright

A SMA em sua forma clássica consiste em pelo menos dois aspectos da tríade displasia fibrosa poliostótica, pigmentação cutânea café com leite (Fig. 37-22) e hiperfunção endócrina autônoma, a forma mais comum da qual é a secreção de GnRH e a subsequente puberdade precoce. Outros tecidos endócrinos e não endócrinos também podem ser afetados, incluindo suprarrenal, tireoide, hipofisário, fígado e coração.

A SMA é causada pela mutação somática pós-zigótica no código genético para a subunidade da proteína G estimulatória, que está envolvida na transmissão de sinais hormonais. Nas pacientes com SMA, as cascatas de sinalização são ativadas na ausência de estimulação hormonal.

As crianças afetadas geralmente se apresentam com uma idade menor do que aquelas com puberdade precoce idiopática. O sangramento vaginal ocorre cedo e, na maioria, é o primeiro sinal da puberdade. O diagnóstico é feito com base na



▲ **Figura 37-22** Criança de quatro anos de idade com puberdade precoce idiopática.

pigmentação cutânea e na demonstração de lesões ósseas ou fraturas patológicas.

O prognóstico para crianças com SMA é desfavorável. A altura na idade adulta é significativamente reduzida. Existem também com frequência endocrinopatias múltiplas. Assim como nos adultos, a maioria das pacientes tem anormalidades menstruais e muitas são inférteis.

D. Formas incompletas de desenvolvimento puberal

Ocasionalmente, por razões que permanecem desconhecidas, apenas um sinal do desenvolvimento puberal se faz presente. A telarca prematura e a pubarca prematura, que são condições mais comuns do que a puberdade precoce verdadeira, são duas condições variantes normais benignas que podem se parecer com a puberdade precoce, mas são não progressivas ou são progressivas com extrema lentidão. Ela resulta possivelmente das elevações transitórias dos níveis de hormônios esteroides circulantes ou da sensibilidade extrema do órgão terminal (p.ex., tecido mamário) para os níveis baixos, pré-puberais dos hormônios sexuais. Tal desenvolvimento isolado, contudo, pode representar o sinal inicial de puberdade precoce e estas pacientes devem ser reavaliadas em intervalos regulares.

E. Telarca prematura

A telarca prematura é o desenvolvimento isolado do tecido mamário antes dos 8 anos de idade, mais comumente ocorrendo entre 1 e 3 anos de idade. Ela pode afetar uma ou as duas mamas



▲ **Figura 37-23** Telarca prematura em uma criança de 5 anos de idade.

(Fig. 37-23). Uma história detalhada, um exame físico e uma revisão da curva de crescimento podem ajudar a distinguir esta variante normal da precocidade sexual verdadeira. No exame, o padrão de crescimento somático não é acelerado e a idade óssea não é avançada. O diagnóstico é feito pela exclusão de outros distúrbios. Ocasionalmente, a telarca prematura ocorre quando a criança é exposta a estrogênios endógenos.

F. Pubarca prematura

A pubarca prematura foi previamente definida como o aparecimento de pelo pubiano ou axilar antes dos 8 anos de idade, sem outros sinais de puberdade precoce (Fig. 37-24). Contudo, novas orientações sugerem que esta apresentação não deve ser considerada precocidade a menos que observada antes dos 7 anos de idade em meninas brancas e antes dos 6 anos de idade em meninas negras. Tal crescimento de pelos pode ser idiopático e sem significância clínica.

A pubarca prematura resulta de um aumento mais cedo que o normal na secreção de androgênios pelas glândulas suprarrenais. A regulação da secreção de androgênio suprarrenal é distinta daquela dos esteroides gonadais. O aparecimento precoce de pelos pubianos pode ser o primeiro sinal do desenvolvimento de distúrbio do ovário policístico e, portanto, deve ser acompanhado de perto. O diagnóstico de pubarca prematura idiopática é feito apenas após uma avaliação minuciosa das funções suprarrenal e gonadal que fracassa em detectar uma anormalidade.

Sinais de excesso de androgênio grave (p.ex., aumento clitoriano, aceleração do crescimento, acne) devem instigar uma investigação adicional para um raro tumor virilizante (tumor das células de Leydig) ou uma forma variante de hiperplasia suprarrenal congênita.

G. Menarca prematura

A menarca prematura denota o aparecimento de sangramento vaginal cíclico nas crianças na ausência de outros sinais de desenvolvimento sexual secundário. A causa é desconhecida, mas pode estar relacionada ao aumento da sensibilidade do endométrio a níveis pré-puberais baixos de estrogênios. De maneira



▲ **Figura 37-24** Pubarca prematura em uma criança de 4 anos de idade.

alternativa, o sangramento pode estar relacionado com a elevação transitória de estrogênios devido ao desenvolvimento folicular prematuro. Estas pacientes têm níveis de estradiol pré-puberal e, quando recebem GnRH, a resposta da glândula hipófise é similar àquela observada nas crianças pré-puberais.

A avaliação detalhada do trato genital deve ser feita para excluir outras patologias como tumores, que são observados em até 20% das pacientes.

O diagnóstico de menarca prematura é um diagnóstico de exclusão e é confirmado quando a natureza cíclica do sangramento se torna aparente. O prognóstico é excelente. A altura na idade adulta não é comprometida, o padrão menstrual é normal e o potencial de fertilidade permanece inalterado.

► **Avaliação da paciente com puberdade precoce**

Quando se avalia uma paciente com precocidade sexual, a idade do início, a duração e a progressão dos sinais e sintomas constituem uma importante informação na história. A história familiar e a revisão de sistemas podem acrescentar fatos importantes.

A. Mudanças gerais

A intensificação do crescimento geral e a maturação esquelética avançada coincidem com o início da mudança estimulada por estrogênio, atuando diretamente sobre a placa de crescimento do osso.

B. Pele

Os achados dependentes de androgênio adicionais incluem acne e odor corporal do tipo adulto.

C. Desenvolvimento da mama

O desenvolvimento da mama ocorre pelo menos no estágio Tanner II, com a auréola adquirindo uma aparência ampliada, escurecida.

D. Genitália

As mudanças genitais refletem o engrossamento induzido por estrogênio dos tecidos genitais. As secreções vaginais aumentadas podem resultar em leucorreia. Pelos pubianos escuros, ásperos, podem estar presentes.

► **Diagnóstico**

O diagnóstico da precocidade dependente de GnRH requer demonstração da secreção de gonadotrofina puberal. A avaliação diagnóstica requerida para documentar o desenvolvimento puberal precoce e diferenciar causas centrais das periféricas inclui a determinação de LH, FSH e níveis de estradiol e um teste de estimulação de GnRH. Em pacientes com puberdade precoce dependente de GnRH, os resultados destes testes estarão na variação puberal normal.

Com melhoras na tecnologia de imagem, os médicos muitas vezes solicitam tais estudos para ajudar a estabelecer o diagnóstico. A ultrassonografia pode auxiliar na avaliação dos ovários e das glândulas suprarrenais. O tamanho uterino e a espessura endometrial são dependentes do estrogênio e servem como um bom bioensaio para determinar a duração de tempo e a magnitude da exposição ao estrogênio. Os cistos e os tumores ovarianos também estão visíveis. A ultrassonografia das glândulas suprarrenais é menos sensível que a TC abdominal e a RM. A imagem esquelética para documentar a idade esquelética e uma cintilografia podem identificar áreas de displasia fibrosa nas pacientes com SMA. A RM do cérebro é indicada nas pacientes com precocidade sexual ou com sinais neurológicos.

► **Tratamento da puberdade precoce dependente de GnRH**

A opção de tratamento para a puberdade precoce dependente de GnRH é por análogos do GnRH. Os análogos do GnRH são modificações do hormônio nativo, que têm maior resistência à degradação e ao aumento na afinidade para receptores hipofisários do GnRH.

O tratamento com análogos do GnRH diminui as gonadotrofinas e os esteroides sexuais a níveis pré-puberais, o que é acompanhado pela regressão de aspectos sexuais secundários. O tratamento também ocasiona a desaceleração na taxa de maturação esquelética, preservando ou mesmo melhorando a altura prevista, a menos que a idade óssea esteja tão avançada que um crescimento adicional seja impedido. A eficácia dos análogos do GnRH em aumentar a altura na idade adulta é indiscutível apenas nas meninas com puberdade precoce central de início prematuro (menos de 6 anos de idade). A decisão de realizar o tratamento com análogos do GnRH é feita com base na altura final prevista da menina e em sua maturidade emocional. O tratamento é continuado até que a puberdade esteja apropriada com base na idade. A retomada da puberdade ocorre prontamente após a interrupção da terapia com análogo do GnRH.

MATURAÇÃO SEXUAL ATRASADA

O desenvolvimento sexual atrasado tem sido definido como a ausência de eventos puberais normais a uma idade de 2,5 desvios-padrão mais tardia que a média. A ausência de telarca por volta dos 14 anos ou a ausência de menarca por volta dos 16 anos é uma indicação para investigação. A classificação pode ser baseada no nível gonadotrófico: amenorreia primária eugonadotrófica, hipogonadotrófica ou hipergonadotrófica.

1. Menarca atrasada com função eugonadotrófica incluindo hiperprolactinemia

As pacientes com gônadas funcionais e maturação sexual atrasada geralmente consultam um médico enquanto ainda se encontram na metade da adolescência devido à amenorreia. A maioria tem configuração feminina bem-formada com mamas adequadamente desenvolvidas. Muitas destas pacientes sofrem de um mecanismo de *feedback* hipotalâmico-hipofisário-ovariano inadequado, levando a anovulação e em alguns casos também ao excesso de androgênio. A amenorreia primária pode persistir até que um teste de progesterona seja oferecido. As pacientes devem ser monitoradas para sangramento menstrual continuado. A amenorreia persistente é tratada com progestogênios administrados a cada dois meses para prevenir a hiperplasia endometrial. Uma menina sexualmente ativa deve receber contraceptivos orais em vez de progestogênios cíclicos. Uma avaliação posterior é requerida para o diagnóstico da hiperplasia suprarrenal congênita de início na vida adulta e para aquelas com doença do ovário policístico.

A possibilidade de gravidez em uma adolescente que não começou a menstruar é altamente improvável, mas a maioria deve ter isso em mente ao considerar as causas de menarca atrasada nas pacientes com desenvolvimento puberal normal.

► Anomalias congênicas

As pacientes com anomalias congênicas das estruturas paramesonéfricas (müllerianas) podem se queixar de amenorreia primária. O defeito mais comum é a ausência congênita do útero e da vagina. Outras causas são anormalidades obstrutivas, como o hímen imperfurado, septos vaginais transversos e agenesia da cérvix. O exame ginecológico suplementado por uma ultrassonografia pélvica ou RM estabelece o diagnóstico destas anomalias congênicas.

► Insensibilidade ao androgênio

As formas completas de insensibilidade ao androgênio também estão associadas com amenorreia e desenvolvimento mamário normal. As pessoas afetadas têm função testicular normal, mas não respondem à testosterona e o desenvolvimento das mamas é secundário às pequenas quantidades de estrogênios sem oposição produzidos pelos testículos. Os pelos pubianos e axilares são escassos e muitas vezes não existem. Um pequeno reservatório vaginal cego está presente. Uma vez que o desenvolvimento puberal foi completado, a extirpação cirúrgica das gônadas e a reconstrução da vagina são necessárias. Dados recentes sugerem

que, independentemente da técnica usada, a função sexual pode ser prejudicada em algumas destas mulheres jovens. Um estudo feito com 66 mulheres com formas completas de insensibilidade ao androgênio mostrou que 90% tinham dificuldades sexuais, mais comumente a infrequência sexual e dificuldade na penetração vaginal.

2. Puberdade atrasada com disfunção hipogonadotrófica (hipotalâmica)

A disfunção hipotalâmico-hipófise é caracterizada pelos níveis de gonadotrofinas (LH, FSH) de baixo a normais, similares ao estado pré-puberal.

► Atraso constitucional de crescimento

O início da puberdade depende de um estágio bem-definido de maturidade que é refletido pela idade esquelética. A maturação é em parte geneticamente determinada, mas também depende de múltiplos fatores ambientais; desse modo, a idade cronológica da puberdade varia consideravelmente. Limites estatísticos de variação normal em um grupo populacional definido indicam que, por definição, 2,5% de todas as adolescentes normais irão desenvolver-se mais tardiamente do que a idade definida como "normal". Este grupo foi rotulado como "de maturação tardia" ou como tendo um atraso constitucional de crescimento (ACC). Estas meninas muitas vezes têm crescimento linear atrasado dentro dos primeiros três anos de vida e então seu crescimento retoma a uma taxa normal. Como resultado, elas crescem junto aos percentis de crescimento mais baixos ou abaixo da curva, mas em paralelo a ela pelo restante de seus anos pré-puberais. No momento esperado da puberdade, a altura da criança com ACC começa a desviar-se cada vez mais da curva de crescimento devido ao início retardado do surto de crescimento puberal. A retomada do crescimento, o início da puberdade e o surto de crescimento puberal ocorrem mais tarde do que a média, resultando em uma estatura adulta e em desenvolvimento sexual normais. Embora a ACC seja uma variante do crescimento normal em vez de um distúrbio, a ausência de sinais de puberdade (incluindo o surto de crescimento) muitas vezes preocupa a paciente quando suas amigas adolescentes têm desenvolvido características sexuais secundárias e adquirido o aumento característico na altura.

O diagnóstico de disfunção hipotalâmico-hipófise é feito por exclusão de outras causas de maturação sexual atrasada. Gráficos de crescimento, idade óssea e o teste de estimulação do GnRH diferenciam atraso constitucional das condições similares associadas com a deficiência no GnRH. A tranquilização é o único tratamento necessário, mas a paciente deve ser mantida em observação até que os ciclos menstruais regulares sejam estabelecidos. Ocasionalmente, uma adolescente requer terapia de reposição hormonal devido ao estresse emocional sobre sua condição.

► Síndrome de Kallmann

A síndrome de Kallmann é uma condição genética caracterizada por hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia. Ela afeta aproximadamente uma em 40.000 mulheres, com a maioria das apresentações sendo do tipo "esporádico". Várias formas da

síndrome de Kallmann são hereditárias, e o gene responsável para a forma ligada ao cromossomo X foi identificado.

Os aspectos clínicos incluem deficiência de GnRH associado com anosmia. Como os neurônios do GnRH originam-se de modo extracraniano no sistema olfatório, eles podem ser simultaneamente afetados e os defeitos são tidos como secundários às anormalidades de migração neuronal durante o desenvolvimento. As pacientes com a síndrome de Kallmann não conseguem desenvolver características sexuais secundárias, e os níveis sanguíneos das gonadotrofinas são muito baixos.

As pacientes com a síndrome de Kallmann têm uma resposta à gonadotrofina diminuída ao teste de estimulação do GnRH. A administração pulsátil de GnRH durante uma semana geralmente restaura a capacidade de resposta hipofise subsequente ao GnRH. Todas as pacientes na idade pós-puberal com síndrome de Kallmann são candidatas para terapia de reposição de esteroide gonadal na ausência de contraindicações específicas. A terapia de reposição de estrogênio é usada para iniciar e sustentar o desenvolvimento sexual. A indução da ovulação com gonadotrofinas da menopausa humana ou GnRH é necessária quando a gravidez é desejada.

► Tumores cerebrais

Um tumor hipofisário ou parasselar, particularmente craniofaringioma ou adenoma hipofisário, deve ser considerado na avaliação de uma paciente com maturação sexual atrasada. Os craniofaringiomas são tumores de crescimento rápido que muitas vezes se desenvolvem no final da infância. Os adenomas da hipófise são de crescimento lento, podem se tornar assintomáticos durante a puberdade e podem interferir na maturação sexual.

► Hiperprolactinemia

Um prolactinoma hipofisário oculto nas adolescentes com maturação sexual atrasada sem explicação deve ser descartado. Os níveis de prolactina sérica devem ser medidos anualmente nas pacientes com maturação sexual atrasada sem explicação.

► Distúrbios alimentares

A perda de peso devido à alimentação extrema causa diminuição acentuada da concentração de tecido adiposo, resultando em supressão da atividade do GnRH, mesmo nos casos de peso quase normal sem perda notável de músculo (muitas vezes observada em atletas). Deve-se enfatizar que o primeiro sinal de anorexia nervosa pode ser amenorreia primária ou secundária.

O vício em heroína pode causar amenorreia, mas seus efeitos sobre a maturação sexual não foram documentados.

3. Puberdade atrasada com disfunção hipergonadotrófica

► Falência gonadal

A falência gonadal é caracterizada por altos níveis de gonadotrofinas (FSH, LH), similar ao estado de menopausa. A trajetória

comum de todos os distúrbios de falência ovariana é a deficiência proeminente de estrogênio e a necessidade essencial de terapia de reposição contendo estrogênio de modo a atingir o desenvolvimento normal e prevenir as consequências tardias da privação de estrogênio.

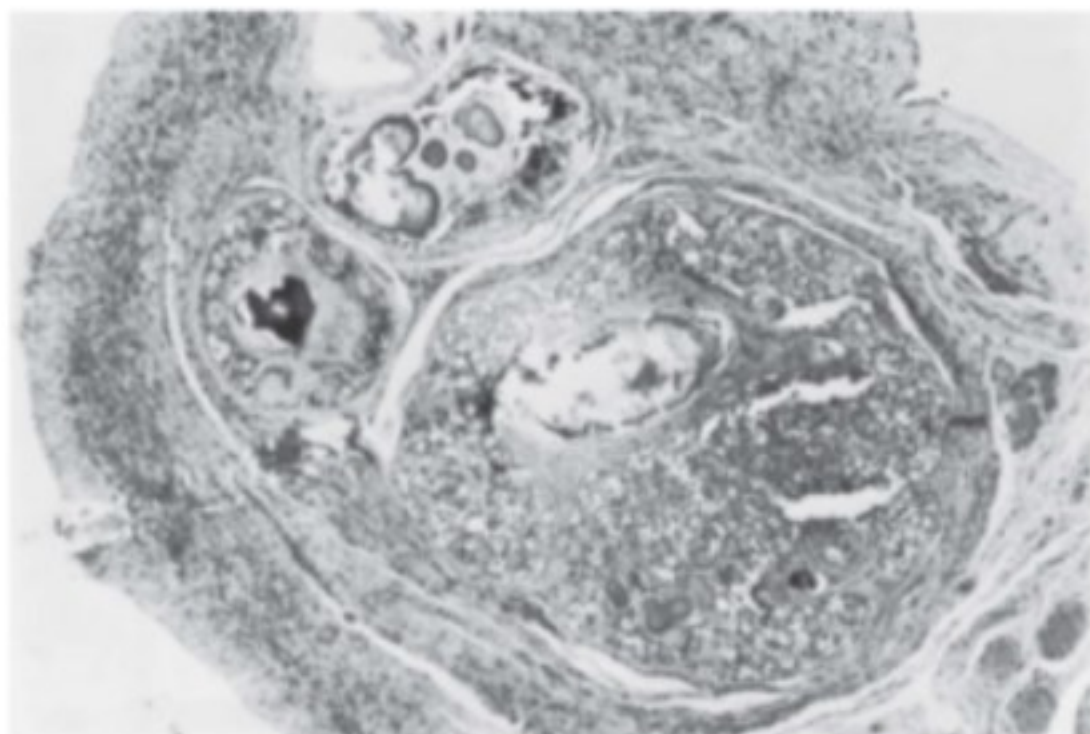
A maioria das pacientes com gônada disgenética se apresenta durante a adolescência com puberdade retardada e amenorreia primária. Para as mulheres jovens com falência gonadal, a causa mais comum é a síndrome de Turner, que ocorre com uma incidência de um em 2.500 a um em 10.000 nascidos vivos. A síndrome é a alteração cromossômica sexual da monossomia 45,X. Se não tratada, os níveis de estrogênio e androgênio diminuem e os níveis de FSH e LH aumentam. Os órgãos dependentes de estrogênio mostram os efeitos previsíveis da deficiência hormonal. As mamas contêm pouco tecido parenquimatoso e o tecido areolar é apenas levemente mais escuro que a pele circundante. A genitália externa bem-diferenciada, vagina e derivados müllerianos permanecem pequenos. Pelos pubianos e axilares não conseguem se desenvolver em quantidade normal. Estas pacientes devem ser monitoradas de perto para o desenvolvimento de doenças causadas pelos sistemas afetados, como os sistemas cardiovascular, urinário e endócrino.

Contudo, o desenvolvimento puberal normal, a menstruação e mesmo gestações foram registrados em adultos com gônada disgenética. É possível que algumas destas pessoas mantenham algumas células germinativas na idade adulta. O desenvolvimento espontâneo é mais comumente observado nas pacientes com mosaicismo com uma linha 46,XX. A rara prole destas mulheres provavelmente não porta um aumento no risco de anormalidades cromossômicas. De modo a atingir a gravidez na maioria das mulheres com gônada disgenética, o tratamento com doação de óvulo usando a tecnologia reprodutiva assistida pode ser oferecido.

Algumas pacientes podem ter falência ovariana mesmo que tenham cromossomos normais e dois cromossomos sexuais intactos (46,XX). Uma forma recessiva autossômica de falência ovariana foi demonstrada em algumas famílias. Uma pequena porcentagem de falências ovarianas pode ser reversível e pode ser identificada pela detecção dos níveis do hormônio antimülleriano, embora o exame ainda não tenha sido demonstrado no campo clínico. Outras causas de depleção folicular incluem quimioterapia, irradiação, infecções (p.ex., caxumba), os processos de doença de infiltração ovarianos (p.ex., tuberculose), doenças autoimunes e agentes ambientais desconhecidos.

Um cariótipo é necessário para descartar a presença de material de cromossomo Y. As sondas de DNA e os ensaios para antígenos de histocompatibilidade menor H-Y também foram usados para identificar o material do cromossomo Y. Uma alta incidência de mudanças neoplásicas na crista gonadal foi relatada na presença de um cromossomo Y (Fig. 37-25), assim, a gonadectomia profilática é recomendada. A terapia de reposição hormonal é então administrada de maneira cíclica.

Algumas pacientes têm aspectos similares, ainda que os folículos estejam presentes, porém sem capacidade de resposta, uma condição chamada de *síndrome do ovário resistente*. Ela é caracterizada pela menarca atrasada ou amenorreia primária, um complemento do cromossomo 46,XX, níveis de FSH elevados e ovários com aparato folicular aparentemente normal que não



▲ **Figura 37-25** Gonadoblastoma desenvolvendo-se em uma crista gonadal em uma paciente com gônada disgenética e um cariótipo 45,XO/46XY.

respondem às gonadotrofinas endógenas. A ausência de receptores foliculares para gonadotrofinas é tida como responsável pela disfunção ovariana nestas pacientes. Estes indivíduos podem ter características sexuais secundárias normalmente desenvolvidas. A terapia de reposição de estrogênio é requerida para prevenir as complicações de longo prazo da deficiência de estrogênio (p.ex., secura vaginal, osteoporose). Gestações foram registradas em algumas pacientes tratadas com menotrofinas ou depois da interrupção da terapia por estrogênio.

► Avaliação da paciente com desenvolvimento sexual atrasado

A determinação da função gonadal pode ser feita obtendo-se uma história médica e executando-se um exame físico detalhado, suplementado por estudos laboratoriais selecionados. A informação da história deve centrar-se ao redor do crescimento e do desenvolvimento puberal prévios. Gráficos de crescimento de velocidade linear bem como gráfico de desenvolvimento puberal esclarecem os padrões de crescimento prévios e são úteis no acompanhamento subsequente. O conhecimento dos distúrbios médicos prévios pode imediatamente identificar a causa da puberdade aberrante.

O exame físico deve incluir avaliações de altura e peso e uma procura cuidadosa para anomalias somáticas. O estadiamento do desenvolvimento puberal pelos critérios de Tanner é mais importante na determinação da função gonadal. A presença de desenvolvimento mamário significa função gonadal prévia. Estudos de imagem como ultrassonografia pélvica e TC e RM são requeridos para confirmação da ausência congênita da vagina e do útero.

A ausência de pelos pubianos é sugestiva da síndrome de insensibilidade ao androgênio. O cariótipo identificará a linha celular 46,XY em pacientes com síndrome de feminização testicular. As pacientes com desenvolvimento puberal completo e configuração feminina bem-formada ("forma de pera") demonstram evidência de continuidade na produção de estrogênio, e sistemas müllerianos normais provavelmente têm *feedback* positivo inadequado e,

assim, anovulação crônica. O teste de progesterona em tais pacientes é útil. Um sangramento após o teste significa sistema mülleriano normal e produção de estrogênio aceitável.

Os exames de gonadotrofina sérica são executados para elucidação adicional. Os níveis de FSH elevados sugerem falência gonadal. A determinação do cariótipo é crucial no diagnóstico das várias etiologias de falência gonadal. A presença de um cromossomo Y em ambos os grupos dita a remoção gonadal.

Os níveis de FSH baixos sugerem interferência na maturação hipotalâmico-hipófise e a liberação de gonadotrofina. Imagens do crânio e exames de prolactina devem ser obtidos para todas as pacientes a fim de eliminar a presença de tumores hipofisários ou hipotalâmicos. A avaliação endócrina apropriada identifica a paciente ocasional com hipotireoidismo ou hiperplasia suprarrenal congênita e a paciente rara com síndrome de Cushing. Há suspeita do diagnóstico de síndrome de Kallmann em pacientes hipogonadotróficas que têm anosmia associada, e o diagnóstico é confirmado pelos testes de estímulo com GnRH. O diagnóstico presumido de atraso constitucional é feito por exclusão de todas as outras causas e pelos padrões de liberação do GnRH típicos após o estímulo com GnRH.

DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS

► Hemorragia vaginal na criança na pré-menarca

Quando a hemorragia vaginal ocorre nas crianças, deve-se suspeitar geralmente de duas fontes: (1) o endométrio (a hemorragia geralmente é uma manifestação de puberdade precoce) e (2) uma lesão vulvar ou vaginal local (p.ex., vulvovaginite, corpos estranhos, prolapso uretral, trauma, sarcoma botrioide, adenocarcinoma da cérvix ou vagina e distúrbios da pele vulvar).

A hemorragia vaginal durante a infância sempre deve alertar o médico para a possibilidade de um tumor genital, que pode estar presente em até 20% das meninas sem sinais de maturação puberal. A vaginoscopia e o exame sob anestesia são as bases da avaliação para excluir a presença de tumores, corpos estranhos e outras lesões locais. A suspeita de lesão requer biópsia para o diagnóstico. O abuso sexual deve sempre ser considerado pelo médico que examina uma menina pré-puberal com hemorragia vaginal.

► Distúrbios do ciclo menstrual em adolescentes

Uma das queixas ginecológicas mais comuns de adolescentes é um problema com o período menstrual. Na maioria dos casos, não há um distúrbio médico real, especialmente nos primeiros dois anos após a menarca, quando 50 a 80% dos ciclos menstruais são anovulatórios. O sangramento uterino disfuncional é responsável por 95% do sangramento vaginal anormal em adolescentes. O rastreamento para distúrbios de coagulação hereditários, como a doença de von Willebrand, pode ser indicado, à medida que 18% das adolescentes hospitalizadas para menorragia têm um distúrbio hemorrágico subjacente.

► Menorragia puberal

Nas adolescentes, a duração do ciclo normal é de 21 a 45 dias, a duração da menstruação é de sete dias ou menos e o uso de absorventes ou tampões não é maior do que 3 a 6 por dia. A menorragia é definida como um sangramento menstrual forte que dura mais de sete dias ou resulta na perda de mais de 80 mL de sangue por ciclo menstrual.

O sangramento forte que começa a partir do primeiro ciclo menstrual após a menarca pode ser o primeiro sinal de um distúrbio de sangramento, como a doença de von Willebrand (5 a 20%) ou a disfunção de plaquetas.

A menorragia puberal é o resultado do sangramento uterino disfuncional mais frequentemente secundário à anovulação. Isto é o reflexo da imaturidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano; na verdade, em 55 a 82% das adolescentes, leva 24 meses para o início dos ciclos ovulatórios regulares após a menarca. Esta anormalidade é ainda mais comum em meninas com síndrome do ovário policístico (SOP), e distúrbios hemorrágicos, como a função plaquetária anormal ou a doença de von Willebrand, são os distúrbios de sangramento hereditários mais comuns. Uma história de sangramento positiva isolada teve uma sensibilidade para detectar qualquer distúrbio de sangramento de 82%. Ela deve ser acompanhada por uma avaliação laboratorial inicial incluindo um hemograma completo, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e tempo de coagulação de fibrinogênio ou trombina, embora todos estes testes possam ser normais em pacientes com DVW. A avaliação adicional é mais bem feita em colaboração com hematologistas com experiência em transtornos hemorrágicos.

O manejo do sangramento anovulatório é direcionado para o controle dos sintomas e prevenção da perda sanguínea com base no grau de anemia. A contracepção hormonal é o tratamento de primeira linha para menorragia e a dosagem é ajustada com base na gravidade do sangramento. A administração diária poderia consistir em várias pílulas por dia até que o controle do sangramento seja atingido, seguido pela diminuição gradual durante os dias seguintes. Outras preparações incluem acetato de medroxiprogesterona e dispositivos intrauterinos secretores de levonorgestrel, que foram usados por vários especialistas. A consideração do efeito negativo sobre a estatura final causado pelo componente do estrogênio deve ser feita com base na condição clínica da paciente.

Nos casos graves, a hospitalização e o estrogênio conjugado equino intravenoso em doses de 25 mg a cada 4 a 6 horas até a interrupção do sangramento por 24 horas têm sido empregados com sucesso. Se os contraceptivos orais forem administrados para a amenorreia secundária, eles devem ser mantidos por pelo menos 9 a 12 meses antes da tentativa de interrompê-los. Se não acontecer a retomada da menstruação em oito semanas, as pílulas contraceptivas orais devem ser retomadas por outros 9 a 12 meses.

As adolescentes que não obtêm êxito com o manejo hormonal devem ser encaminhadas para consideração de terapias hemostáticas incluindo desmopressina (DDAVP), medicações antifibrinolíticas (ácido aminocaproico, ácido tranexâmico) e concentrados de fator de coagulação. No manejo da menorragia forte aguda, todos os esforços são feitos para preservar a futura fertilidade. A intervenção invasiva deve ser reservada como a última instância de tratamento.

SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO NAS ADOLESCENTES

A predominância da SOP na população geral tem sido estimada como de 5 a 10%. A apresentação clássica é caracterizada por aspectos de anovulação, amenorreia, oligomenorreia ou ciclos irregulares em combinação com sinais de excesso de androgênio, acne, hirsutismo ou alopecia. Ela é frequentemente associada com a resistência à insulina.

A SOP geralmente se apresenta na idade puberal tardia, mas também pode estar presente antes da menarca na forma de excesso de androgênio como pubarca/menarca prematura.

A literatura recente identificou um marcador bioquímico específico (adiponectina) que é de concentração significativamente mais baixa nas filhas de mulheres que desenvolveram a SOP antes do início do hiperandrogenismo e pode ser um marcador precoce de desarranjo metabólico nas meninas adolescentes.

A amenorreia primária como aspecto inicial ocorre em 1,4 a 14% das adolescentes com SOP. Assim como nos adultos, os Critérios de Rotterdam devem ser usados para fazer o diagnóstico de SOP nas adolescentes; contudo, alguns pesquisadores têm desafiado o consenso dos Critérios de Rotterdam nas adolescentes porque eles podem conduzir à estimulação excessiva da síndrome, pois o processo fisiológico da puberdade precoce é caracterizado pela androgenemia, resistência à insulina, ovários císticos e ciclos anovulatórios. Eles propuseram critérios diagnósticos alternativos nas adolescentes, que incluem quatro dos cinco seguintes critérios: (1) oligo- ou amenorreia dois anos após a menarca; (2) hiperandrogenismo clínico; (3) hiperandrogenemia; (4) resistência à insulina ou hiperinsulinemia e (5) ovários policísticos. O achado de ovários policísticos nas adolescentes como único sinal deve ser considerado com cuidado porque 25% das adolescentes saudáveis podem se apresentar com achado similar.

As adolescentes que são obesas e têm um diagnóstico de SOP devem se submeter a um teste de tolerância à glicose oral (TTGO), 75 g, de 2 horas. Este é um teste mais sensível do que o teste de glicose em jejum para detectar diabetes e tolerância à glicose prejudicada, que é um fator de risco significativo para o diagnóstico. Uma razão de glicose/insulina em jejum foi proposta como alternativa de rastreamento rápida e fácil; nas adolescentes, uma razão de menos 7 é sugestiva quando comparada com uma razão de menos 4,5 nos adultos.

Um diagnóstico inicial deve ser feito de modo a evitar consequências tardias à saúde como diabetes, doença cardiovascular, hiperplasia endometrial e infertilidade. Qualquer adolescente com excesso de androgênio deve ser monitorada para evidência de hipertensão e hipertrigliceridemia independentemente do peso corporal, devido ao risco elevado de síndrome metabólica.

► Tratamento

As opções de tratamento para adolescentes com SOP incluem perda de peso para as meninas obesas e modificações no estilo de vida, incluindo restrição de calorias e um aumento nos exercícios regulares; terapia direcionada ao sintoma para tratar dos principais sintomas observados pela adolescente; e correção metabólica da resistência à insulina subjacente utilizando medicações de sensibilização à insulina.

Embora a perda de peso de apenas 5 a 10% tenha demonstrado redução da testosterona aumentada na globulina ligadora de hormônios sexuais e na retomada da menstruação e ovulação, infelizmente, a dieta e as terapias comportamentais se mostraram inúteis nas adolescentes, com o acompanhamento mostrando recuperação do peso de 75 a 121% em cinco anos. A obesidade pode exacerbar o fenótipo da SOP em indivíduos previamente assintomáticos. A redução do peso mostrou melhorar os níveis de androgênio livres, a sensibilidade à insulina e a função ovulatória. Quando a irregularidade menstrual é acompanhada por sintomas como acne, hirsutismo e obesidade, deve-se suspeitar de SPOC e o tratamento pode precisar abordar também alguns destes sintomas.

A gravidez deve sempre ser considerada em uma mulher jovem com sangramento anormal ou amenorreia até que se prove o contrário. As causas não menstruais de sangramento, como hipotireoidismo, cervicite, condilomas, pólipos, câncer cervical, tumores ovarianos produtores de estrogênio e vaginite, também devem ser consideradas.

GRAVIDEZ NA ADOLESCÊNCIA E CONTRACEPÇÃO

A gravidez juvenil é rara. A mais jovem paciente foi uma menina peruana com 5 anos e 8 meses, que em 1939 deu à luz a termo por cesariana um bebê do sexo masculino saudável pesando 2.950 g. A mãe e o bebê sobreviveram. Em todos os casos registrados, as mães menores de idade eram sexualmente precoces e a maioria tinha menstruado durante vários anos antes de engravidar. A gravidez juvenil propriamente dita não aumenta a chance de anomalias congênitas na prole. Contudo, em muitos casos, a mãe é vítima de abuso sexual e, se a gravidez for o resultado de incesto, há uma grande probabilidade de malformações genéticas carregadas pelos genes recessivos.

A maior parte das mães precoces e de seus bebês não se saiu bem, com incidências aumentadas de abortamento espontâneo, hipertensão induzida pela gravidez e trabalho de parto e parto prematuros. Nas pacientes com menos de 9 anos, menos de 50% têm trabalho de parto normal, com uma probabilidade de 35% de perda neonatal.

A mãe menor de idade e sua família podem precisar de aconselhamento psiquiátrico durante a gravidez e após o parto. Diminuir o trauma emocional, social e clínico associado com tal gestação é uma importante tarefa para todos que auxiliam no cuidado de uma criança gestante.

Durante anos aceitou-se que a gravidez na adolescência é uma gravidez de alto risco. Muitas adolescentes grávidas provêm das baixas camadas socioeconômicas e têm pouca educação e talvez uma saúde geral deficiente devido a nutrição inadequada, anemia por deficiência de ferro, tabagismo, abuso de drogas ou DST. A educação adequada e o aconselhamento nutricional podem melhorar a condição nutricional e prevenir a anemia.

As complicações do trabalho de parto e parto são altamente dependentes da qualidade do cuidado pré-natal. A pré-eclâmpsia e eclâmpsia, que é mais comum na primeira gravidez, ocorre com mais frequência entre adolescentes do que entre mulheres adultas. Prematuridade e bebês pequenos para a idade gestacional são um grande problema nas gestações adolescentes. Os fatores predisponentes são fatores de alto risco como baixo peso pré-gestacional, ganho de peso insuficiente, condições

socioeconômicas adversas, consumo de cigarros, anemia, primeira gestação e cuidado pré-natal deficiente, todos os quais ocorrendo mais frequentemente na adolescência. Para minimizar as complicações pré-natais e para melhorar o desfecho materno e fetal, a paciente jovem deve ser colocada em um programa de cuidado pré-natal agressivo. O cuidado não deve apenas melhorar o desfecho da gravidez de adolescentes, mas também intensificar seu ajuste social, educacional e emocional.

American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Contraception and adolescence. *Pediatrics* 2007;120:1135-1148. PMID: 17974753.

Das S, Dhulkota JS, Brook J, et al. The impact of a dedicated antenatal clinic on the obstetric and neonatal outcomes in adolescent pregnant women. *J Obstet Gynecol* 2007;27:464-466. PMID: 17701790.

Lara-Torre E, Schroeder B. Adolescent compliance and side effects with quick start initiation of oral contraceptive pills. *Contraception* 2002;66:81-85. PMID: 12204779.

TÉRMINO DA GESTAÇÃO

A taxa de aborto na adolescência permanece mais alta nos Estados Unidos do que em outros países ocidentais para os quais os dados estão disponíveis. Em muitos países, as autoridades legais deram ganho de causa à lei da menor de idade poder abortar. Em outros sistemas, a evacuação dos conteúdos uterinos pode ser feita por técnica médica (RU-486) ou cirúrgica (dilatação e curetagem), ambas as quais são aceitas nas adolescentes; o método preferível é ainda indeterminado. Para as menores de idade que não querem o envolvimento dos pais, o suporte social é requerido para o procedimento nelas.

CONTRACEPÇÃO EM ADOLESCENTES

Mais de 95% das gestações adolescentes são involuntárias. Por volta dos 18 anos, uma em quatro adolescentes já engravidou. Metade das gestações na adolescência ocorre nos primeiros seis meses após o início da atividade sexual. Apesar de um declínio nas taxas de gravidez na adolescência durante os anos de 1990, as taxas de gravidez na adolescência permanecem mais altas nos Estados Unidos do que outros países ocidentais. Além disso, as adolescentes nos Estados Unidos usam contraceptivos com menos frequência e usam métodos menos eficazes de contracepção do que seus pares europeus. Embora grandes incursões de acesso adolescente ao cuidado com a saúde tenham sido feitas durante a última década, os problemas de custo e temores de falta de confidencialidade ainda parecem inibir as mulheres jovens de obter contraceptivos, resultando por fim em altas taxas de gestações na adolescência.

Esses achados reforçam a importância de abordar a contracepção durante a avaliação do cuidado com a saúde inicial de uma adolescente.

Postergar a atividade sexual é uma opção adequada a se sugerir. Se isto não for algo realista, o aconselhamento sobre vários métodos de contracepção requer consideração não apenas dos efeitos colaterais e da eficácia dos vários métodos, mas também

dos requerimentos pessoais de cada adolescente. Esquemas estendidos como o regime 84/7 disponível e esquemas "sem placebo" têm mostrado eficácia similar; estas podem ser novas opções para a paciente que deseja diminuir a frequência das menstruações, como atletas e militares, embora haja carência de estudos em adolescentes. Usar o "Início Rápido" (mesmo dia da consulta) parece melhorar o comprometimento com o uso de 56 para 72%.

Os métodos contraceptivos hormonais comuns são aplicáveis nas adolescentes com igual sucesso às mulheres adultas; contudo, as adolescentes são mais propensas a esquecer de tomar diariamente a pílula, resultando assim em uma alta taxa de falha de 9 a 18% e em uma baixa aderência a longo prazo de 44%. Os métodos duradouros como o adesivo transdérmico, anel vaginal e sistema de depósito hormonal (injeção trimestral) podem ser mais eficientes na prevenção da gravidez em meninas jovens. A inserção de um DIU em meninas antes da primeira gravidez é razoável sob algumas condições, mas ainda permanece controverso. Deve-se estimular as pacientes a serem rastreadas para DST antes da inserção.

Os benefícios à saúde de adolescentes que ingerem métodos contraceptivos hormonais incluem diminuição da dor menstrual; aumento da regularidade menstrual; diminuição do risco de doença inflamatória pélvica, anemia e doença mamária fibrocística; melhora a longo prazo da fertilidade e tratamento da acne e do hirsutismo. A importância da contracepção e da prevenção de DST deve ser revista e o uso de métodos de barreira junto com o método hormonal deve ser estimulado.

A contracepção de emergência com esquemas somente com progesterona é uma maneira altamente efetiva de prevenir a gravidez se realizada em até 72 horas após a relação sexual; apesar da diminuição da eficácia, ela deve ser fornecida em até 120 horas após a relação sem proteção. A melhora do acesso por meio da educação ou prescrição de pílulas antecipadamente ou pelo telefone pode proporcionar à jovem mulher uma segunda chance de prevenir a gravidez indesejada.

INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

As DSTs são as doenças infecciosas mais comuns nas adolescentes hoje. Aproximadamente 25% de todas as adolescentes sexualmente ativas com idades entre 13 e 19 anos ficam infectadas a cada ano. Por volta dos 15 anos, uma em quatro meninas nos Estados Unidos já teve relações sexuais. Quanto menor a idade da primeira relação, mais alto o risco de DST. A clamídia é a mais prevalente das DSTs bacterianas, com quase 30% das adolescentes provenientes de bairros pobres com idades entre 12 e 19 anos mostrando culturas positivas em um estudo longitudinal de 2 anos de planejamento familiar, baseado na escola e em clínicas de DSTs. As sequelas das infecções por clamídia incluem doença inflamatória pélvica (DIP), gravidez ectópica e infertilidade. Esta faixa etária é responsável por 8% dos casos de HIV em mulheres, com a maioria destas mulheres assintomáticas no momento do teste positivo. Nos Estados Unidos, as mulheres de 15 a 24 anos foram responsáveis por aproximadamente 60% dos casos de gonorreia, 25% dos casos de sífilis e 17% dos casos de hepatite B em 1996. No momento em que ingressavam na faculdade, 43% das mulheres estavam infectadas com papilomavírus humano.

Quase 70% das pacientes com DIP têm menos de 25 anos. A incidência estimada de DIP em mulheres sexualmente ativas é de aproximadamente um em oito para aquelas com 15 anos de idade e uma em 10 para aquelas com 16 anos de idade. A DIP nas adolescentes deve ser tratada com hospitalização e antibióticos intravenosos. O abscesso tubo-ovariano foi encontrado em 2 a 4% das adolescentes com massas anexas. O tratamento inclui antibióticos de amplo espectro e possível drenagem cirúrgica. As pacientes que têm DIP ou abscesso tubo-ovariano correm risco mais alto de dor pélvica, aderências pélvica, infertilidade e gravidez ectópica.

RASTREAMENTO DO CÂNCER CERVICAL E VACINA PARA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO NAS ADOLESCENTES

O papilomavírus humano (HPV) é a infecção sexualmente adquirida mais comum no mundo, com uma prevalência de 50% entre as adolescentes jovens sexualmente ativas. A maioria dessas infecções é autolimitada e inofensiva, mas a infecção persistente com tipos de HPV oncogênicos pode causar câncer cervical nas mulheres. O HPV também causa outros cânceres anogenitais (p.ex., da vagina, vulva e pênis), cânceres de cabeça e pescoço e verrugas genitais em homens e mulheres.

A disponibilidade da nova vacina (2006) contra tipos carcinogênicos de HPV (principalmente os tipos 16 e 18) tem levado a grandes mudanças na prevenção e no manejo da doença cervical. Duas vacinas são atualmente aprovadas para o uso em seres humanos e as duas mostraram mais de 95% de eficácia na prevenção da displasia cervical associada com o tipo da vacina e um perfil de alta segurança.

Várias organizações, incluindo o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), têm recomendado a vacina para mulheres jovens com idades entre 9 e 26 anos. Como as atuais vacinas para HPV são profiláticas, o maior impacto será observado vacinando-se meninas antes que elas sejam expostas ao HPV e, desse modo, antes do início sexual.

Alguns países introduziram a vacina como parte do programa de vacinação escolar, o que separou a administração da vacina do contexto de permissividade sexual. A duração da proteção parece durar mais do que seis anos, mas a duração exata da proteção e outros detalhes sobre o futuro da vacina ainda não são claros e precisam de mais ensaios clínicos.

Os profissionais de saúde devem estimular as adolescentes vacinadas com o uso de métodos de proteção contra outras DSTs e enfatizar a importância do rastreamento para o câncer cervical com um esfregaço de Papanicolaou. O rastreamento em adolescentes em baixo risco deve ser iniciado três anos após o início da atividade sexual e não acima dos 21 anos de idade.

Considerando a raridade do câncer cervical entre adolescentes, o manejo da citologia cervical anormal difere daquele da população adulta. A American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) aconselha contra o teste de HPV e contra o tratamento de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau ou neoplasia intraepitelial cervical I. Nas adolescentes aderentes, o tratamento da neoplasia intraepitelial cervical II também deve ser adiado. Nas pacientes com lesões de alto grau ou

nas adolescentes não aderentes com lesões de grau mais baixo, procedimentos de ablação ou de excisão são indicados. A crioterapia oferece uma taxa de cura de 92 a 95% para a neoplasia intraepitelial cervical 2 a 3 nas mulheres jovens. A cirurgia com alça de alta frequência oferece taxas de cura similares e não parece impactar a competência cervical em futuras gestações com profundidades de excisão de 1,5 cm ou menos.

Adams Hillard PJ. Menstruation in adolescents: what's normal, what's not. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:29-35. PMID: 18574205.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Women's Health Care: A Resource Manual*. 3rd ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Menstruation in Girls and Adolescents: Using a Menstrual Cycle as a Vital Sign*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2006.

American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;86:148-155. PMID: 17055812.

Bayas J, Costas L, Munoz A. Cervical cancer vaccination, indications, efficacy and side effects. *Gynecol Oncol* 2008;110 (Suppl. 3):S11-S14. PMID: 18586311.

Beyth Y, Hardoff D, Rom E, et al. A simulated patient-based program for training gynecologists in communication with adolescent girls presenting with gynecological problems. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22:79-84. PMID: 19345912.

Bidet M, Bachelot A, Touraine P. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:416-420. PMID: 18660695.

Blank SK, Hlem KD, McCartney CR, et al. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:76-84. PMID: 18574211.

Breech LL, Laufer MR. Mullerian anomalies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:47-68. PMID: 19344847.

Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:e752-e762. PMID: 19332483.

Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:201.e1-e5. PMID: 20435290.

Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion N°. 436: evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in adolescents. *Obstet Gynecol* 2009;113:1522-1525. PMID: 19461460.

Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;19:3-12. PMID: 18489744.

Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C, et al. Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:103-113. PMID: 17308137.

Giannesi A, Marchiole P, Benchaib M, et al. Sexuality after laparoscopic Davydov in patients affected by congenital complete vaginal agenesis associated with uterine agenesis or hypoplasia. *Hum Reprod* 2005;20:2954-2957. PMID: 15979993.

Hertwick SP. Pediatric and adolescent gynecology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:xv-xvi. PMID: 19344844.

Ibñez L, Díaz R, López-Bermejo A, et al. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:63-76. PMID: 18726694.

Ismail IS, Cutner AS, Creighon SM. Laparoscopic vaginoplasty: alternative techniques in vaginal reconstruction. *BJOG* 2006;113:340-343. PMID: 16487208.

James AH. Bleeding disorders in adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:153-162. PMID: 19344853.

Karateke A, Gurbuz A, Haliloglu B, et al. Intestinal vaginoplasty: is it optimal treatment of vaginal agenesis? A pilot study. Surgical method of sigmoid colon vaginoplasty in vaginal agenesis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:40-45. PMID: 15997363.

Legro RS. Detection of insulin resistance and its treatment in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 (Suppl. 5):1367-1378. PMID: 12510993.

Leung AKC, Robson WLM, Kao CP, et al. Treatment of labial fusion with topical estrogen therapy. *Clin Pediatr* 2005;44:245-247. PMID: 15821849.

McCann J, Miyamoto S, Boyle C, et al. Healing of hymenal injuries in prepubertal and adolescent girls: a descriptive study. *Pediatrics* 2007;119:E1094-E1106. PMID: 17420260.

Pena A, Levitt MA, Bischhoff A, et al. Rectovestibular fistula: rarely recognized associated gynecologic anomalies. *J Pediatr Surg* 2009;44:1261-1267. PMID: 19524751.

Petermann T, Maliqueo M, Codner E, et al. Early metabolic derangements in daughters of women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4637-4642. PMID: 17848407.

Phillipp CS, Faiz A, Dowling N, et al. Age and prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2005;105:61-66. PMID: 15625143.

Poindexter G, Morrell D. Anogenital pruritus: lichen sclerosus in children. *Pediatr Ann* 2007;36:785-791. PMID: 18229519.

Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ. Salutory effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6424-6430. PMID: 16189255.

Rotterdam ESHRE/tASRM-Sponsored PCOS consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004;19:41-47. PMID: 14685514.

Sanfilippo JS, Larra-Torre E. Adolescent gynecology. *Obstet Gynecol* 2009;113:935-947. PMID: 19305342.

Satyaprakash A, Creed R, Ravanfar P, et al. Human papilloma virus vaccines. *Dermatol Ther* 2009;22:150-157. PMID: 19335726.

Solomon LA, Zurawin RK. Vaginoscopic resection for rhabdomyosarcoma of the vagina: a case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:139-142. PMID: 12804937.

Stranzinger E, Strouse PJ. Ultrasound on the pediatric female pelvis. *Semin Ultrasound CT MR* 2008;29:98-113. PMID: 18450135.

Stuart A. Rhabdomyosarcoma. *Indian J Pediatr* 2004;71:331-337. PMID: 15107514.

Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-1238. PMID: 15371580.

Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update* 2006;12:631-639. PMID: 16731583.

Troiano RN, McCarthy SM. Müllerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology* 2004;233:19-34. PMID: 15317956.

Complicações da menstruação e sangramento uterino anormal

Asher Shushan, MD

38

SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Os sintomas incluem sintomas de humor (irritabilidade, mudanças de humor, depressão, ansiedade), sintomas físicos (distensão abdominal, sensibilidade nas mamas, insônia, fadiga, fogachos, alterações de apetite) e alterações cognitivas (confusão e diminuição de concentração).
- ▶ Os sintomas devem ocorrer na segunda metade do ciclo menstrual (fase lútea).
- ▶ Deve haver um período livre de sintomas de pelo menos sete dias na primeira metade do ciclo.
- ▶ Os sintomas devem ocorrer em pelo menos dois ciclos consecutivos.
- ▶ Os sintomas devem ser graves o suficiente para requerer aconselhamento ou tratamento médico.

▶ Considerações gerais

A síndrome pré-menstrual (SPM) foi definida como “a ocorrência cíclica de sintomas que são de gravidade suficiente para interferir em alguns aspectos da vida e que aparecem com relação consistente e previsível à menstruação”. Embora os sintomas não sejam exclusivos de SPM, a restrição dos sintomas à fase lútea do ciclo menstrual é patognomônica de SPM. Ela é um distúrbio neuroendócrino com parâmetros biológicos, psicológicos e sociais, difícil de definir adequadamente e muito controversa. A principal dificuldade em definir se a SPM é uma doença ou uma descrição de mudanças fisiológicas é sua prevalência extraordinária. Até 75% das mulheres experimentam alguns sintomas recorrentes de SPM; 20 a 40% são mental ou fisicamente incapacitadas em algum grau e 5% experimentam sofrimento grave. A incidência mais alta ocorre em mulheres entre o final da terceira década e o início da quarta décadas de vida. A SPM raramente é encontrada em adolescentes

e se resolve após a menopausa. Evidências sugerem que as mulheres que sofreram com SPM e distúrbio disfórico pré-menstrual têm mais probabilidade de sofrer de sintomas perimenopáusicos.

Os sintomas de SPM podem incluir cefaleia, sensibilidade nas mamas, dor pélvica, distensão abdominal e tensão pré-menstrual. Sintomas mais graves incluem irritabilidade, disforia e labilidade de humor. Quando esses sintomas prejudicam o funcionamento diário, eles são agrupados sob o nome de *transtorno disfórico pré-menstrual* (TDPM).

Outros sintomas comumente incluídos na SPM são desconforto abdominal, inabilidade, falta de energia, alterações no sono e mudanças de humor. As mudanças comportamentais incluem afastamento social, atividades diárias alteradas, mudança acentuada no apetite, choro fácil e mudanças no desejo sexual. Ao todo, mais de 150 sintomas foram relacionados à SPM. Portanto, o complexo de sintomas da SPM ainda não foi claramente definido.

▶ Patogênese

A etiologia do complexo de sintomas de SPM não é conhecida, embora várias teorias tenham sido propostas, incluindo desequilíbrio de estrogênio/progesterona, excesso de aldosterona, hipoglicemia, hiperprolactinemia e fatores psicogênicos. O desequilíbrio hormonal foi previamente considerado como estando relacionado às manifestações clínicas de SPM/TDPM, mas, num consenso mais recente, acredita-se que a função ovariana fisiológica é a desencadeadora. Isso é sustentado pela eficácia da supressão do ciclo ovariano, farmacológica ou cirurgicamente, em eliminar queixas pré-menstruais.

Uma pesquisa adicional tem demonstrado que a serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), um neurotransmissor, é importante na patogênese de SPM/TDPM. Tanto o estrogênio como a progesterona mostraram influenciar a atividade da serotonina e do ácido gama-aminobutírico (GABA) centralmente. Muitos dos sintomas de outros distúrbios de humor que lembram as características de SPM/TDPM têm sido associados à disfunção serotoninérgica. Distúrbios na função neuronal GABA cortical e na modulação por esteroides neuroativos foram envolvidos como contribuintes potencialmente importantes para a patogênese de

SPM/TDPM. Os níveis de GABA estão diminuídos nas mulheres com SPM/TDPM durante o final da fase lútea quando comparados às mulheres normais.

► Diagnóstico

Não estão disponíveis rastreamento específico ou testes diagnósticos para SPM e TDPM; assim, especial atenção deve ser dada à história médica da paciente. Determinadas condições médicas (p.ex., doença da tireoide e anemia) com sintomas que podem imitar os de SPM/TDPM devem ser descartadas.

A paciente é instruída a registrar seus sintomas durante o mês. De acordo com os critérios do American College of Obstetricians and Gynecologists, a SPM pode ser diagnosticada se a paciente relatar pelo menos um sintoma afetivo (depressão, acessos de raiva, irritabilidade, ansiedade, confusão ou afastamento social) e sintomas somáticos (sensibilidade nas mamas, distensão abdominal, cefaleia, ou edema das extremidades) durante os cinco dias antes da menstruação em cada um dos três ciclos menstruais anteriores. Esses sintomas devem ser aliviados dentro de quatro dias após o início da menstruação, sem retorno até pelo menos o 13º dia após o ciclo, e devem ser reproduzidos durante dois ciclos de registro prospectivo.

► Achados clínicos

Uma história e um exame físico cuidadosos são muito importantes para excluir causas orgânicas de SPM localizada nos tratos reprodutivo, urinário ou gastrointestinal. Muitas pacientes descrevem prontamente seus sintomas, mas um questionamento cuidadoso pode ser necessário com algumas pacientes que podem ser relutantes a fazer isso. Embora seja importante não levar a paciente a exagerar suas preocupações, é igualmente importante não minimizá-las.

Os sintomas de SPM podem ser específicos, bem localizados e recorrentes. Eles podem ser exacerbados por estresse emocional. Cefaleias tipo enxaqueca podem ocorrer, muitas vezes precedidas por escotomas visuais e vômitos. A sintomatologia varia entre as pacientes, mas frequentemente é consistente na mesma paciente.

Um dos sintomas mais comuns de SPM é a *mastodinia*, ou mastalgia (dor e geralmente inchaço das mamas causado por edema e ingurgitamento dos sistemas vascular e ductal). Uma correlação positiva entre o grau de dilatação ductal e o grau de dor mamária foi documentada. A mastodinia refere-se especificamente a uma ocorrência cíclica de dor intensa nas mamas, geralmente na fase lútea do ciclo menstrual, e pode ser o sintoma primário dessa síndrome em algumas pacientes. Foi demonstrado que ela está relacionada a altos níveis de gonadotrofina. O estrogênio estimula os elementos ductais, ao passo que a progesterona estimula o estroma. Uma resposta aumentada à prolactina também foi sugerida. O exame é sempre necessário para descartar neoplasia, embora muitos tumores malignos sejam indolores. A presença de áreas císticas solitárias ou múltiplas sugere mudança fibrocística. O diagnóstico geralmente pode ser confirmado por aspiração, mas ocasionalmente a biópsia excisional é necessária. Mamografias em série ou exames de ultrassonografia podem ser utilizados para ajudar a monitorar essas pacientes (ver Capítulo 5).

Uma história psiquiátrica deve ser obtida, prestando-se especial atenção à história pessoal de problemas psiquiátricos ou à uma história familiar de distúrbios afetivos. Deve-se realizar e registrar avaliação do estado mental de afeto, pensamento e comportamento. Um diário prospectivo correlacionando sintomas, atividades diárias e fluxo menstrual pode ser útil para documentar mudanças e estimular a participação da paciente no seu cuidado.

Se houver suspeita de doença psiquiátrica subjacente, uma avaliação psiquiátrica está indicada. A doença psiquiátrica associada mais comum é a depressão, que geralmente responde a fármacos antidepressivos e à psicoterapia. Deve-se lembrar que as doenças psiquiátricas possuem exacerbações pré-menstruais, portanto as medicações devem ser alteradas de acordo com o quadro.

► Tratamento

O tratamento de SPM/TDPM depende da gravidade dos sintomas. Para algumas mulheres, as mudanças nos hábitos alimentares — limitando cafeína, álcool, tabaco e ingestão de chocolate e fazendo refeições pequenas, frequentes e ricas em carboidratos complexos — pode ser o suficiente. Diminuir a ingestão de sódio pode aliviar o edema. Manejo do estresse, terapia comportamental cognitiva e exercício aeróbico mostraram melhorar os sintomas.

As intervenções farmacológicas de baixo risco que podem ser efetivas incluem carbonato de cálcio (1.000 a 1.200 mg/d) para distensão abdominal, fome impulsiva e dor; magnésio (200 a 360 mg/d) para retenção hídrica; vitamina B₆ (observe que o uso prolongado de 200 mg/d pode causar neurotoxicidade periférica) e vitamina E; anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs); espironolactona para edema cíclico; e bromocriptina para mastalgia. Ervas medicinais chinesas tradicionais são frequentemente utilizadas para tratar SPM na China. Um estudo recente bem-delineado relatou a eficácia de *Jingqianping* no tratamento da SPM. Contudo, atualmente há evidência insuficiente para sustentar o uso de ervas medicinais chinesas para SPM.

Para sintomas de SPM e TDPM graves, intervenção farmacológica adicional pode ser necessária. Grandes ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, bem delineados, de fluoxetina e sertralina, e estudos menores de vários outros inibidores de recaptação da serotonina mostraram benefício evidente comparado com placebo para mulheres diagnosticadas com TDPM, com taxas de resposta pelo menos moderadamente benéficas em 50 a 60% das mulheres tomando o fármaco ativo. Esse não é um efeito antidepressivo genérico, porque os agentes com diferentes mecanismos não são efetivos. O tratamento deve ser administrado 14 dias antes do início da menstruação e continuado até o final do ciclo. Ansiolíticos como alprazolam e buspirona também se mostraram ser eficazes, mas seus efeitos colaterais e potencial para dependência devem ser seriamente considerados.

As intervenções hormonais mostraram-se eficazes. O uso de contraceptivos orais selecionados e adesivo de estradiol transdérmico foi sugerido porque eles suprimem a ovulação. Recentemente, a US Food and Drug Administration aprovou o uso de uma pílula contendo drospirenona, que é uma progestina

derivada da espironolactona em vez da 19-nortestosterona para tratar o TDPM. Essa aprovação permite que o fabricante faça declarações sobre a eficácia do fármaco no tratamento do TDPM. Contudo, o rótulo do produto adverte que a eficácia após três ciclos é desconhecida.

O uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) leva a uma “menopausa farmacológica” temporária e a uma melhora dos sintomas. Suas limitações encontram-se em um estado hipoestrogênico e em um risco de osteoporose, embora a terapia “add-back” (terapia de reposição) com estrogênio e progesterona possa prevenir esses problemas. Não há evidência conclusiva de que a progesterona possa ajudar as mulheres com SPM. O danazol pode melhorar a mastalgia. Por fim, a ooforectomia bilateral é uma opção de tratamento cirúrgico definitivo; novamente, a reposição de estrogênio seria recomendada.

DISMENORREIA

A dismenorreia, ou menstruação dolorosa, é uma das queixas mais comuns das pacientes ginecológicas. Muitas mulheres experimentam desconforto leve durante a menstruação, mas o termo *dismenorreia* é reservado para mulheres cuja dor impede a atividade normal e requer medicação, seja um fármaco com prescrição médica ou a automedicação.

Existem três tipos de dismenorreia: (1) primária (nenhuma causa orgânica), (2) secundária (causa patológica) e (3) membranosa (molde de cavidade endometrial que se desprende como uma entidade única). Esta abordagem concentra-se principalmente na dismenorreia primária. A dismenorreia secundária é abordada em outra parte deste livro junto com doenças e distúrbios específicos (p.ex., endometriose, adenomiose, doença inflamatória pélvica, estenose cervical, miomas e pólipos endometriais). A dismenorreia membranosa é rara; ela causa cólica intensa devido à passagem de um molde de endométrio por meio de uma cérvix não dilatada. Uma outra causa de dismenorreia que deve ser considerada é a cólica devido à presença de um dispositivo intrauterino (DIU).

▶ Patogênese

A dor durante a menstruação há muito tempo tem sido associada com ciclos ovulatórios. O mecanismo de dor tem sido atribuído à atividade da prostaglandina. Avanços nas últimas três décadas e a compreensão atual sugerem que na dismenorreia primária existe secreção prostanoide aumentada e anormal e possivelmente secreção eicosanoide, que sucessivamente induz contrações uterinas anormais. As contrações reduzem o fluxo sanguíneo uterino, levando à hipoxia uterina.

Outros estudos confirmaram níveis elevados de leucotrieno como um fator contribuinte. A vasopressina foi considerada um agente agravante, mas o atosiban, um antagonista da vasopressina, não mostrou efeito sobre a dor menstrual.

Fatores psicológicos podem estar envolvidos, incluindo atitudes passadas de mãe para filha. As meninas devem receber informações precisas sobre a menstruação antes da menarca; isso

pode ser fornecido por pais, professores, médicos ou conselheiros. A ansiedade emocional devido às demandas acadêmicas ou sociais pode ser um cofator.

▶ Achados clínicos

As reações à dor são subjetivas, e o questionamento do médico não deve levar a paciente a exagerar ou minimizar seu desconforto. A anamnese é o mais importante e deve incluir as seguintes questões: Quando ocorre a dor? O que a paciente faz quando está com dor? Existem outros sintomas? Os contraceptivos orais aliviam ou intensificam a dor? A dor torna-se mais grave com o passar do tempo?

Como a dismenorreia quase sempre está associada com ciclos ovulatórios, normalmente ela não ocorre na menarca, mas no final da adolescência. Até 14 a 26% das adolescentes não comparecem na escola ou no trabalho por causa da dor. Tipicamente a dor ocorre no primeiro dia da menstruação, em geral no momento em que o fluxo inicia, mas pode não estar presente até o segundo dia. Náusea e vômitos, diarreia e cefaleia podem ocorrer. Os sintomas específicos associados com endometriose não estão presentes.

O exame físico não revela nenhuma doença pélvica importante. Quando a paciente está sintomática, ela tem sensibilidade pélvica generalizada, talvez ainda mais na área do útero do que nos anexos. Ocasionalmente, ultrassonografia ou laparoscopia é necessária para descartar anormalidades pélvicas como endometriose, doença inflamatória pélvica ou um dano em um cisto ovariano.

▶ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico errôneo mais comum de dismenorreia primária é dismenorreia secundária devido à endometriose. Na endometriose, a dor inicia 1 a 2 semanas antes da menstruação, alcança o pico 1 a 2 dias antes e é aliviada no início do fluxo ou logo após. Dor intensa durante a relação sexual ou achados de sensibilidade ou massa anexial ou nodularidade de fundo de saco, principalmente no intervalo pré-menstrual, ajudam a confirmar o diagnóstico (ver Capítulo 56). Um padrão de dor similar ocorre com a adenomiose, embora em uma faixa etária maior e na ausência de achados clínicos extrauterinos.

▶ Tratamento

AINEs ou acetaminofeno podem aliviar o desconforto leve. A adição de calor contínuo no abdome além de AINEs diminui a dor de forma significativa. Para dor intensa, codeína ou outros analgésicos mais fortes podem ser necessários e repouso no leito pode ser desejável. Às vezes o tratamento de emergência com medicação parenteral é necessário. Os analgésicos podem causar sonolência nas dosagens requeridas.

A. Antiprostaglandinas

As antiprostaglandinas são utilizadas hoje para tratamento de dismenorreia. Os fármacos mais recentes, mais fortes, de ação

mais rápida parecem ser mais úteis do que o ácido acetilsalicílico. Ibuprofeno e naproxeno, AINEs que estão disponíveis sem receita médica, têm sido extremamente eficazes na redução da prostaglandina menstrual e no alívio da dismenorrea. Inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2) mais específicos estão atualmente disponíveis, mas preocupações sobre seus efeitos adversos têm atraído atenção recentemente. Rofecoxib, valdecoxib e lumiracoxib são eficazes para tratar a dismenorrea primária. Até agora, inibidores da COX-2 são igualmente eficazes, mas não são melhores do que o naproxeno. Devido às considerações anteriores, às preocupações sobre a segurança de inibidores da COX-2, à curta duração da terapia para aliviar a dismenorrea primária e aos baixos custos das AINEs, é prudente recomendar AINEs estabelecidos com históricos de segurança de longo prazo como o agente farmacológico preferido. O fármaco deve ser utilizado logo no início dos sintomas, geralmente no início do sangramento ou das cólicas, e às vezes 1 a 2 dias antes.

As antiprostaglandinas agem bloqueando a síntese e o metabolismo de prostaglandina. Uma vez que a dor se estabelece, as antiprostaglandinas não são tão eficazes como no uso precoce.

B. Contraceptivos orais

A administração cíclica de contraceptivos orais, geralmente na dosagem mais baixa, mas ocasionalmente com estrogênio aumentado, previne a dor na maioria das pacientes que não obtêm alívio com as antiprostaglandinas ou não conseguem tolerá-las. O mecanismo de alívio da dor pode estar relacionado à ausência de ovulação ou ao endométrio alterado que resulta em menor produção de prostaglandina. Nas mulheres que não necessitam de contracepção, os contraceptivos orais são dados por 6 a 12 meses. Muitas mulheres continuam sem dor após a suspensão do tratamento. Os AINEs agem sinergicamente com as pílulas contraceptivas orais para melhorar a dismenorrea.

C. Tratamento cirúrgico

Em um pequeno número de mulheres nenhuma medicação controla a dismenorrea. A dilatação cervical é de pouca utilidade. A divisão laparoscópica do ligamento uterossacro e a neurectomia pré-sacral raramente são realizadas, embora alguns médicos considerem esses procedimentos adjuntos importantes para a operação conservadora da endometriose.

Adenomiose, endometriose ou infecção pélvica residual que não responde ao tratamento clínico ou ao tratamento cirúrgico conservador eventualmente pode requerer histerectomia com ou sem remoção ovariana em casos extremos. Raramente, uma paciente sem fonte orgânica de dor às vezes requer histerectomia para aliviar os sintomas.

D. Tratamentos adjuvantes

A terapia com calor tópico contínuo de baixa intensidade mostrou ser tão eficaz quanto o ibuprofeno no tratamento da dismenorrea, embora sua praticidade na vida diária possa ser questionável. Muitos estudos têm indicado que o exercício dimi-

nui a prevalência e/ou melhora a sintomatologia da dismenorrea, embora falte evidência sólida.

Uma recente revisão da Cochrane analisou sete ensaios clínicos randomizados controlados de estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS) comparada ao placebo ou a nenhum tratamento. Em geral, TENS de alta frequência são mais efetivas para alívio da dor na dismenorrea primária do que TENS de placebo.

Atualmente, há evidência insuficiente para recomendar o uso de terapias dietéticas e com ervas para dismenorrea.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Premenstrual Syndrome. ACOG Practice Bulletin Number 15*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.

Halbreich U. Algorithm for treatment of premenstrual syndromes (PMS): experts' recommendations and limitations. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:48-56. PMID: 15969247.

Jing Z, Yang X, Ismail KM, Chen X, Wu T. Chinese herbal medicine for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006414. PMID: 19160284.

Johnson S. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstet Gynecol* 2004;104:845-859. PMID: 15458909.

Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD006586. PMID: 18254106.

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ O sangramento uterino anormal inclui o sangramento menstrual anormal e o sangramento devido a outras causas como gravidez, doença sistêmica ou câncer.
- ▶ Em mulheres em idade fértil, uma complicação de gravidez sempre deve ser considerada.
- ▶ A exclusão de todas as causas patológicas possíveis de sangramento anormal estabelece o diagnóstico de sangramento uterino disfuncional (quase 60% dos casos).

▶ Considerações gerais

O sangramento uterino anormal inclui o sangramento menstrual anormal e o sangramento devido a outras causas como gravidez, doença sistêmica ou câncer. O diagnóstico e o manejo do sangramento uterino anormal representa um dos problemas mais difíceis na ginecologia. As pacientes podem não ser capazes de localizar a fonte do sangramento a partir da vagina, da uretra ou do reto. Nas mulheres em idade fértil, uma complicação da gravidez deve sempre ser considerada e sempre deve-se lembrar que mais de uma condição pode estar presente, tais como miomas uterinos e câncer do colo do útero.

► Padrões de sangramento uterino anormal

A classificação padrão dos tipos de sangramento anormal reconhece sete padrões diferentes.

1. **Menorragia (hipermenorreia)** é o fluxo menstrual intenso ou prolongado. A presença de coágulos pode não ser anormal, mas pode significar sangramento excessivo. Sangramento “jorrand” ou tipo “torneira aberta” é sempre anormal. Miomas submucosos, complicações de gravidez, adenomiose, DIUs, hiperplasias endometriais, tumores malignos e sangramento disfuncional são causas de menorragia.
2. **Hipomenorreia (criptomenorreia)** é o fluxo menstrual incomumente leve, às vezes apenas *spotting* (sangramento em pequena quantidade). Uma obstrução como estenose himenal ou cervical pode ser a causa. Sinéquias uterinas (síndrome de Asherman) podem ser causadoras e são diagnosticadas por um histerograma ou uma histeroscopia. As pacientes que tomam contraceptivos orais ocasionalmente queixam-se de fluxo leve e podem ser tranquilizadas de que isso não é importante.
3. **Metrorragia (sangramento intermenstrual)** é o sangramento que ocorre a qualquer momento entre os períodos menstruais. O sangramento ovulatório ocorre no meio do ciclo como *spotting* e pode ser documentado com temperaturas corporais basais. Pólipos endometriais e carcinomas endometriais e cervicais são causas patológicas. Nos últimos anos, a administração de estrogênio exógeno tem se tornado uma causa comum desse tipo de sangramento.
4. **Polimenorreia** descreve períodos que ocorrem com muita frequência. Isso geralmente está associado com anovulação e raramente com uma fase lútea encurtada no ciclo menstrual.
5. **Menometrorragia** é o sangramento que ocorre em intervalos irregulares. A quantidade e a duração do sangramento também variam. Qualquer condição que cause sangramento intermenstrual pode eventualmente levar à menometrorragia. O início repentino de episódios de sangramento irregular pode ser uma indicação de tumores malignos ou de complicações da gravidez.
6. **Oligomenorreia** descreve períodos menstruais que ocorrem com mais de 35 dias de intervalo. A amenorreia é diagnosticada se não ocorrer período menstrual por mais de seis meses. O sangramento em geral é diminuído em quantidade e associado com anovulação, seja por causas endócrinas (p.ex., gravidez, causas hipófises-hipotalâmicas, menopausa) ou causas sistêmicas (p.ex., perda excessiva de peso). Os tumores secretores de estrogênio produzem oligomenorreia antes de outros padrões de sangramento anormal.
7. **Sangramento de contato (sangramento após relação sexual)** é autoexplicativo, mas deve ser considerado um sinal de câncer do colo uterino até que se prove o contrário. Outras causas de sangramento de contato são muito mais comuns, incluindo eversão cervical, pólipos cervicais, infecção cervical ou vaginal (p.ex., *Trichomonas*), ou vaginite atrófica. Um esfregaço citológico negativo não descarta câncer cervical invasivo, e colposcopia, biópsia ou ambas podem ser necessárias.

► Avaliação do sangramento uterino anormal

História detalhada, exame físico, exame citológico, ultrassonografia pélvica e testes sanguíneos são as primeiras etapas na avaliação do sangramento uterino anormal. O principal objetivo dos testes sanguíneos é excluir uma doença sistêmica, gravidez, ou uma doença trofoblástica. Os testes sanguíneos geralmente incluem hemograma completo, ensaio da subunidade β da gonadotrofina coriônica humana (hCG) e hormônio estimulante da tireoide (TSH).

A. História

Muitas causas de sangramento são fortemente sugeridas pela história isolada. Observe a quantidade de fluxo menstrual, a duração do ciclo menstrual e o período menstrual, a duração e a quantidade de episódios de sangramento intermenstrual e quaisquer episódios de sangramento de contato. Observe também a data da última menstruação, o último período menstrual normal, a idade na menarca e na menopausa e quaisquer mudanças no estado geral de saúde. A paciente deve manter um registro de padrões de sangramento para determinar se o sangramento é anormal ou apenas uma variação do normal. Contudo, a maioria das mulheres tem um ciclo menstrual ocasional que não está no seu padrão usual. Dependendo da idade da paciente e do padrão de sangramento, só é preciso observação.

B. Exame físico

Massas abdominais e um útero aumentado, irregular, sugerem mioma. Um útero simetricamente aumentado é mais típico de adenomiose ou de carcinoma endometrial. Lesões vulvares e vaginais inflamatórias e atróficas podem ser visualizadas e pólipos cervicais e lesões invasivas de carcinoma cervical podem ser vistos. O exame retovaginal é especialmente importante para identificar a propagação lateral e posterior ou a presença de uma cérvice em forma de barril. Na gravidez, uma reação decidual da cérvice pode ser a fonte de sangramento. A aparência é de uma lesão aveludada, eritematosa friável na ectocérvice.

C. Exame citológico

Embora mais úteis no diagnóstico de lesões intraepiteliais assintomáticas da cérvice, os esfregaços citológicos podem ajudar a rastrear lesões cervicais invasivas (particularmente endocervicais). Embora a citologia não seja confiável para o diagnóstico de anormalidades endometriais, a presença de células endometriais em uma mulher na pós-menopausa é anormal a menos que ela esteja recebendo estrogênios exógenos. Da mesma forma, as mulheres na fase secretora do ciclo menstrual não devem espalhar células endometriais. Naturalmente, um exame citológico positivo ou suspeito para câncer de endométrio demanda avaliação adicional.

Pode-se suspeitar de câncer tubário ou ovariano com base em um esfregaço cervical. A técnica de obtenção do esfregaço é importante, porque um tumor pode estar presente apenas no canal endocervical e pode não espalhar células para a ectocérvice ou

para a vagina. Os laboratórios devem relatar a presença ou ausência de células endocervicais. O uso corrente da espátula e da escova endocervical aumentou significativamente a adequação dos esfregaços citológicos a partir da cérvix. Qualquer esfregaço anormal requer avaliação adicional (ver Capítulo 48).

D. Exame de ultrassonografia pélvica

A ultrassonografia pélvica tem se tornado uma parte integral do exame pélvico ginecológico. O exame pode ser transvaginal ou transabdominal. O exame transvaginal é realizado com a bexiga vazia e permite uma visão mais próxima com mais detalhes dos órgãos pélvicos. O exame transabdominal é realizado com a bexiga cheia e permite um exame mais amplo, porém menos discriminativo da pelve. A ultrassonografia pode adicionar muitos detalhes ao exame físico, tais como a descrição do revestimento uterino e sua largura e regularidade (Fig. 38-1) e a presença de miomas intramurais ou submucosos (Fig. 38-1), pólipos intrauterinos e massas anexiais. Espessamento persistente e endométrio irregular é um dos preditores pré-operatórios de patologia endometrial e demanda avaliação adicional e biópsia tecidual.

Histerossonografia é uma modificação da ultrassonografia pélvica. A ultrassonografia é realizada após injeção de solução salina por um cateter fino dentro do útero. Essa técnica aumenta significativamente a sensibilidade da ultrassonografia transvaginal e tem sido usada para avaliar a cavidade endometrial à procura de pólipos, miomas e outras anormalidades.

E. Biópsia endometrial

Os métodos de biópsia endometrial incluem o uso da cureta de sucção de Novak, a cureta Duncan, a cureta Kevorkian ou a Pipelle. A dilatação cervical não é necessária com esses instrumentos. Áreas pequenas do revestimento endometrial são coletadas para amostra.

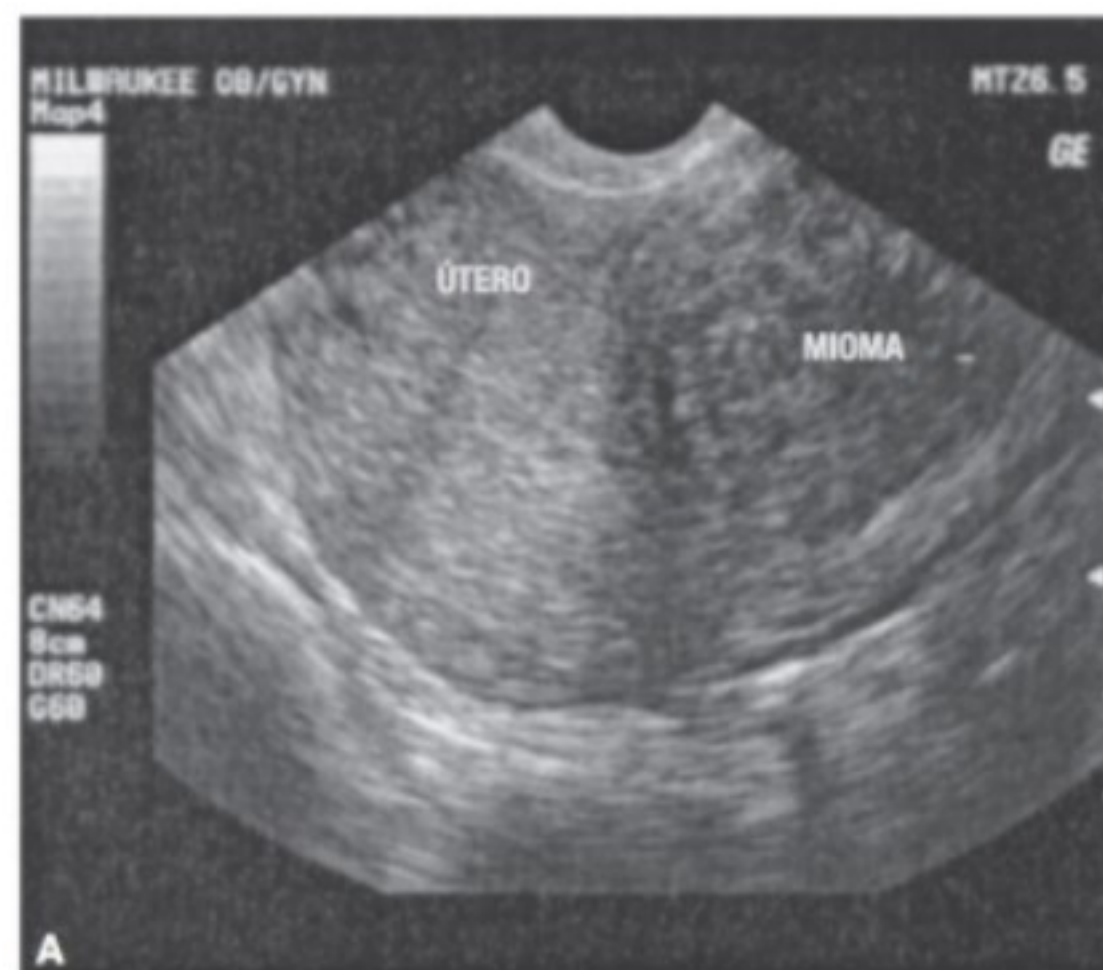
Se o sangramento persistir e nenhuma causa de sangramento for encontrada ou se o tecido obtido for inadequado para diagnóstico, histeroscopia e, em alguns casos, dilatação formal e curetagem (D&C) devem ser realizadas.

F. Histeroscopia

A colocação de uma câmera endoscópica através da cérvix dentro da cavidade endometrial permite a visualização direta da cavidade (Fig. 38-2). Devido à sua precisão diagnóstica superior e adequabilidade para investigação ambulatorial, a histeroscopia está substituindo cada vez mais a D&C para a avaliação do sangramento uterino anormal. Hoje a histeroscopia considera o padrão-ouro na avaliação de patologia na cavidade uterina. O uso do ressectoscopia permite a remoção imediata das lesões ou fazer biópsia nelas.

G. Dilatação e curetagem

Por muitos anos, a D&C foi vista como o padrão-ouro para o diagnóstico de sangramento uterino anormal. Ela pode ser realizada com a paciente sob anestesia local ou geral, quase sempre

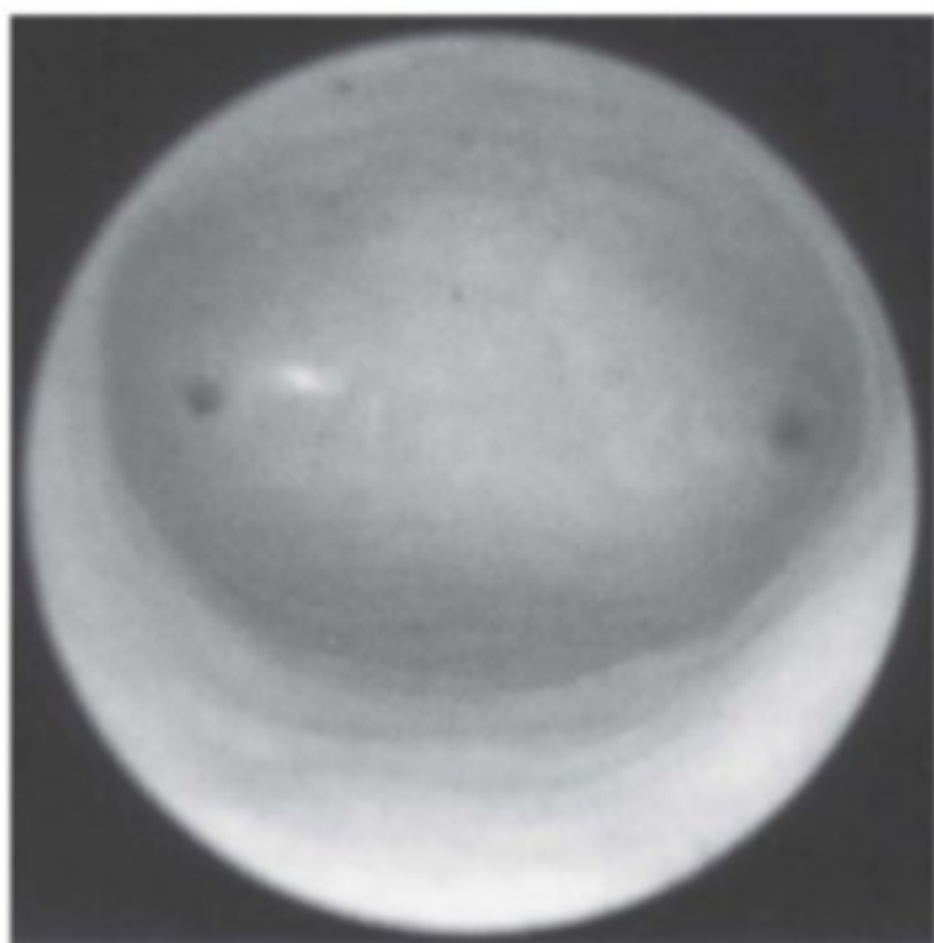


▲ **Figura 38-1** Exame de ultrassonografia típico de um mioma uterino (A) e de um revestimento endometrial normal (B).

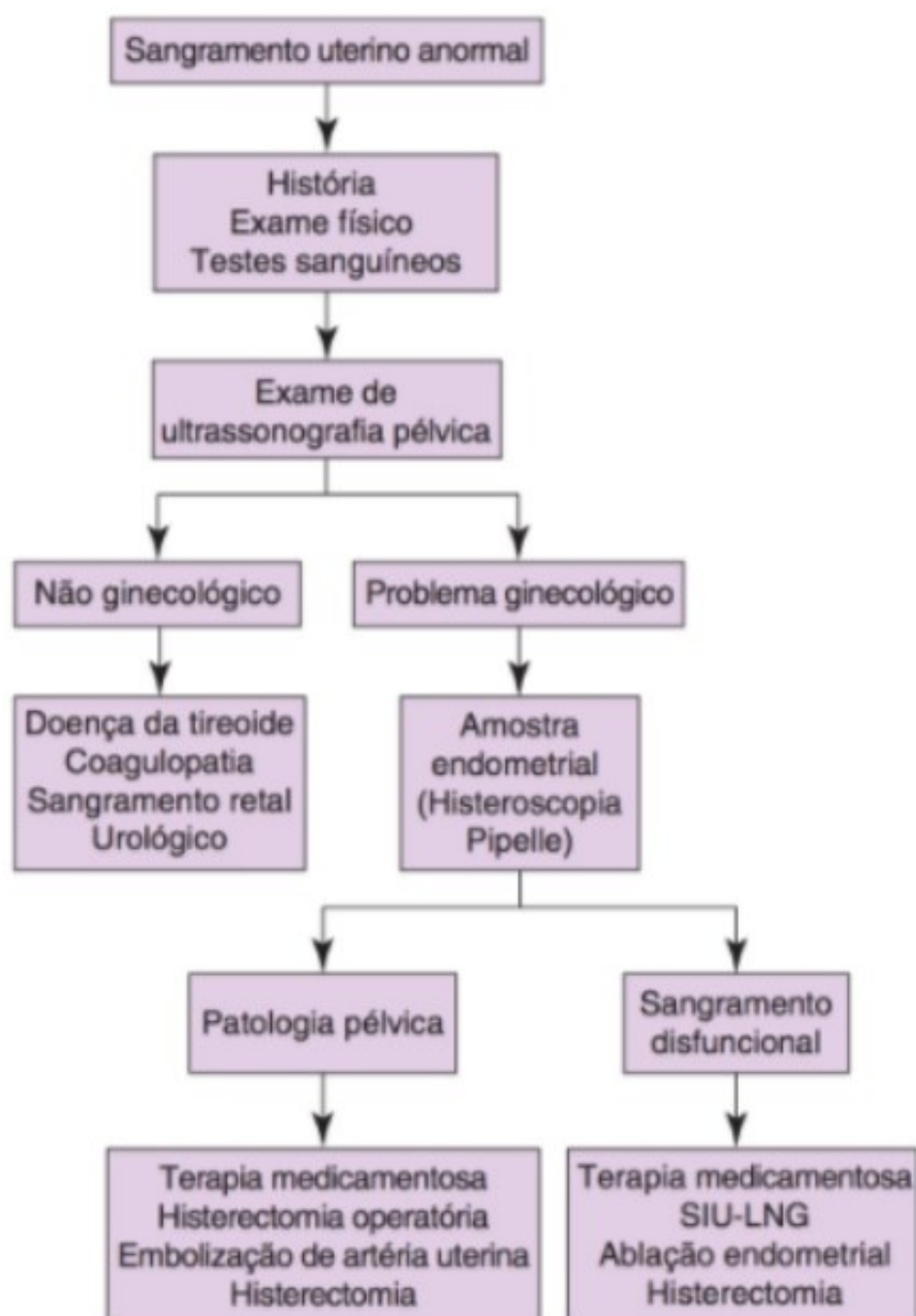
em nível ambulatorial ou no consultório. Com anestesia geral, o relaxamento da musculatura abdominal é maior, permitindo um exame pélvico mais completo, avaliação mais precisa de massas pélvicas e curetagem mais completa. Todavia, D&C é um procedimento às cegas, e sua precisão — particularmente quando a causa do sangramento uterino anormal é uma lesão focal como um pólipos — é discutível.

► Princípios gerais do tratamento (Fig. 38-3)

Quando se faz o diagnóstico, é importante não afirmar o óbvio. História e exame pélvico cuidadosos são vitais. A possibilidade de gravidez deve ser considerada, bem como o uso de contraceptivos orais, DIUs e hormônios.



▲ **Figura 38-2** Visão histeroscópica da cavidade uterina.



▲ **Figura 38-3** Princípios gerais de manejo do sangramento uterino anormal. SIU-LNG, sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

Uma outra avaliação importante durante a propedêutica do sangramento uterino anormal é decidir se o sangramento está associado com ciclos ovulatórios ou anovulatórios. Nos ciclos ovulatórios, o sangramento pode ser devido a um cisto de corpo lúteo persistente ou a uma fase lútea curta. Nos ciclos anovulatórios, o endométrio aumenta seu aporte sanguíneo, rompe-se parcialmente e se desprende de maneira irregular. Nesses casos uma causa orgânica de anovulação deve ser excluída (p.ex., anormalidades da tireoide ou suprarrenais). A conversão de endométrio proliferativo para secretor (por pílulas contraceptivas orais combinadas ou progesterona na fase lútea) corrige a maioria dos problemas de sangramento agudos e crônicos.

Técnicas diagnósticas e tratamentos mais modernos resultaram em diminuição do número de histerectomias para tratar padrões de sangramento anormais. Se causas patológicas (p.ex., miomas submucosos, adenomiose) forem excluídos, se não há risco significativo de desenvolvimento de câncer (bem como de hiperplasia endometrial atípica) e se não há hemorragia aguda que ameace à vida, a maioria das pacientes podem ser tratadas com preparações hormonais ou procedimentos minimamente invasivos, que são considerados alternativas à histerectomia. A miomectomia (histeroscópica, laparoscópica ou conservadora) pode ser sugerida para tratamento de mioma se a paciente deseja preservar sua fertilidade. A ablação endometrial e a ressecção endometrial podem ser alternativas bem-sucedidas no ambulatório e no consultório.

Para menorragia, a terapia antifibrinolítica mostrou diminuição significativa da perda sanguínea durante a menstruação, assim como os inibidores da síntese de prostaglandina. A administração de progestina intramuscular de ação longa (Depo-Provera) pode ser administrada mas pode resultar em sangramento irregular ou até em amenorreia. Por fim, DIUs liberadores de levonorgestrel são tão eficazes quanto a ressecção endometrial na diminuição da perda sanguínea.

1. SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL DURANTE A GRAVIDEZ

Ver Capítulo 18.

2. SANGRAMENTO ANORMAL DEVIDO A DOENÇAS E A DISTÚRBIOS NÃO GINECOLÓGICOS

No diagnóstico diferencial de sangramento anormal, as causas não ginecológicas de sangramento (p.ex., distúrbios retais ou urológicos) devem ser descartadas, porque as pacientes podem ter dificuldade em diferenciar a origem do sangramento. Causas ginecológicas e não ginecológicas de sangramento podem coexistir. Doença sistêmica pode causar sangramento uterino anormal. Por exemplo, mixedema geralmente causa amenorreia, mas hipotireoidismo menos grave está associado a sangramento uterino aumentado. Doença hepática interfere no metabolismo do estrogênio e pode causar graus variáveis de sangramento. Essas condições em geral são clinicamente aparentes antes dos sintomas ginecológicos aparecerem. Discrasias sanguíneas e anormalidades na coagulação também podem produzir sangramento ginecológico. As pacientes que recebem anticoagulantes ou esteroides suprarrenais podem ter anormalidades. Perda excessiva de peso devido a distúrbios alimentares, exercício ou dieta pode estar associada com anovulação e amenorreia.

3. SANGRAMENTO UTERINO DISFUNCIONAL

A exclusão de todas as causas patológicas possíveis de sangramento anormal estabelece o diagnóstico de sangramento uterino disfuncional (quase 60% dos casos). O sangramento disfuncional ocorre mais comumente nos extremos da idade reprodutiva (20% dos casos ocorrem em adolescentes e 40% em pacientes com mais de 40 anos de idade). O manejo depende da idade da paciente (adolescente, mulher jovem ou pré-menopausa).

► Tratamento

A. Adolescentes

Como os primeiros ciclos menstruais muitas vezes são anovulatórios, a menstruação não raramente é irregular e a explicação para esse fato é todo o tratamento necessário. Sangramento importante — até hemorragia — pode ocorrer. Procedimentos diagnósticos invasivos em geral não são necessários em pacientes jovens, mas exame físico (pélvico ou retal, se possível), ultrassonografia pélvica e testes sanguíneos básicos devem ser realizados para excluir gravidez ou condições patológicas. Os estrogênios administrados via oral devem ser adequados para todas as pacientes com exceção de casos extremamente raros que requerem curetagem para controlar a hemorragia. Inúmeros regimes estão disponíveis, incluindo estrogênios seguidos por progesterona, progesterona isolada ou contraceptivos orais combinados. Para hemorragia aguda, alta dose de estrogênio administrada via intravenosa (25 mg de estrogênio conjugado a cada 4 horas) fornece uma resposta rápida. Nas pacientes hemodinamicamente estáveis, a dose oral de estrogênios conjugados é de 2,5 mg a cada 4 a 6 horas durante 14 a 21 dias. Uma vez que o sangramento cesse, deve-se administrar acetato de medroxiprogesterona, 5 mg uma a duas vezes ao dia durante 7 a 10 dias.

Os contraceptivos orais, 3 a 4 vezes a dose habitual, são tão eficazes e podem ser mais simples de usar do que os hormônios sequenciais. Novamente, a dose é diminuída após alguns dias e a dose mais baixa é continuada por alguns ciclos seguintes, particularmente para elevar os níveis de hemoglobina em uma paciente anêmica. O acetato de medroxiprogesterona, 10 mg/dia durante 10 dias pode ser dado para pacientes que apresentem endométrio proliferativo na biópsia. Em pacientes que recebam terapia cíclica, 3 a 6 cursos mensais são administrados, após os quais o tratamento é descontinuado e uma avaliação adicional é realizada, se necessário. Em adolescentes nas quais o sangramento não é grave, os contraceptivos orais podem ser utilizados conforme prescritos normalmente.

B. Mulheres jovens

Nas pacientes com 20 a 30 anos de idade, as causas patológicas similarmente não são muito comuns e procedimentos diagnósticos apropriados devem ser considerados após a avaliação inicial por meio de história, exame físico e citológico e ultrassonografia pélvica. O manejo hormonal é o mesmo das adolescentes.

C. Mulheres na pré-menopausa

Nos últimos anos reprodutivos, deve-se dar ainda mais atenção para excluir causas patológicas devido à possibilidade de câncer

de endométrio. A avaliação inicial deve ser complementada por histeroscopia e biópsia endometrial e deve estabelecer claramente ciclos anovulatórios ou dissíncrônicos como causa, antes que a terapia hormonal seja iniciada. Recidivas de sangramento anormal demandam avaliação adicional.

D. Medidas cirúrgicas

Para pacientes cujo sangramento não pode ser controlado com hormônios, que são sintomaticamente anêmicas e cujo estilo de vida é comprometido pela persistência do sangramento irregular, a D&C pode parar temporariamente o sangramento. Se o sangramento persistir, DIUs liberadores de levonorgestrel ou um procedimento minimamente invasivo, tal como ablação endometrial, podem ser oferecidos. Os estudos têm mostrado que aproximadamente 80% das pacientes programadas para histerectomia mudaram de opinião após a ablação endometrial. Contudo, se esses procedimentos minimamente invasivos falharem ou se a paciente preferir uma solução definitiva, a histerectomia pode ser necessária. A cirurgia definitiva também pode ser necessária para endometriose, mioma e distúrbios de relaxamento pélvico coexistentes.

4. SANGRAMENTO NA PÓS-MENOPAUSA

O sangramento na pós-menopausa pode ser definido como sangramento que ocorre após 12 meses de amenorreia em uma mulher de meia-idade. Quando a amenorreia ocorre em uma pessoa mais jovem por um ano e foi diagnosticado insuficiência ovariana prematura ou menopausa, os episódios de sangramento podem ser classificados como pós-menopáusicos, embora a retomada dos ciclos ovulatórios possa ocorrer. Os níveis do hormônio folículo-estimulante (FSH) são particularmente úteis no diagnóstico diferencial de menopausa amenorreia versus amenorreia hipotalímica. Um nível de FSH maior do que 30 mIU/mL é altamente sugestivo de menopausa.

O sangramento na pós-menopausa tem maior probabilidade de ser causado por doença do que o sangramento em mulheres mais jovens, e sempre deve ser investigado. As causas não ginecológicas devem ser excluídas; essas causas têm maior probabilidade de resultar de doença em mulheres mais velhas, e as pacientes podem ser incapazes de determinar o local do sangramento. A fonte do sangramento não deve ser afirmada como não ginecológica a menos que haja evidência concreta ou a avaliação adequada tenha excluído causas ginecológicas.

Não deve ocorrer sangramento normal ("funcional") nem sangramento disfuncional após a menopausa. Embora distúrbios patológicos sejam mais prováveis, outras causas também podem ocorrer. Endométrio atrófico ou proliferativo não é incomum. Os padrões secretores não devem ocorrer a menos que a paciente tenha retomado a ovulação ou tenha recebido terapia com progesterona. Após a exclusão das causas não ginecológicas de sangramento, as causas ginecológicas devem ser consideradas.

► Hormônios exógenos

A causa mais comum de sangramento uterino na pós-menopausa é o uso de hormônios exógenos. No passado, cremes faciais e cosméticos continham quantidades homeopáticas de

estrogênios, mas, hoje, essa causa é altamente improvável. A obtenção da história cuidadosa torna-se vital, porque as pacientes podem não seguir instruções específicas sobre o uso de terapia com estrogênio e progesterona.

Em virtude do novo cuidado estabelecido sobre a terapia de reposição hormonal (TRH) na pós-menopausa devido aos riscos cardiovasculares, a administração da estrogênio/progesterona por longo prazo para prevenção da osteoporose não é mais recomendada. As mulheres continuam a TRH por sintomas menopáusicos para melhorar sua qualidade de vida. O sangramento menstrual regular pode retornar se elas tomarem agentes de TRH ciclicamente. Não raramente, essas pacientes apresentam sangramento vaginal até 6 a 12 meses após o início da TRH. Se o sangramento ainda estiver ocorrendo naquele momento, uma investigação adicional é indicada para determinar sua etiologia. Se for encontrada hiperplasia endometrial, deve-se dar atenção específica para a presença de atipias e o tratamento deve ser iniciado, aumentando o componente de progesterona ou indicando-se histerectomia.

► Atrofia vaginal e lesões vaginais e vulvares

O sangramento do trato reprodutivo inferior quase sempre está relacionado à atrofia vaginal, com ou sem trauma. O exame físico revela tecido fino com equimose. Raramente, uma laceração no introito ou profundamente na vagina requer sutura. Com distrofias vulvares, uma área branca e uma rachadura da pele da vulva podem estar presentes. O estudo citológico de material obtido da cérvix e da vagina revelará células epiteliais imaturas com ou sem inflamação. Após lesões do trato superior coexistentes serem excluídas, o tratamento pode incluir terapia com estrogênio local ou sistêmico para lesões vaginais. As lesões vulvares requerem avaliação diagnóstica adicional para determinar o tratamento apropriado.

► Tumores do trato reprodutivo

O diagnóstico diferencial de causas orgânicas de sangramento uterino na pós-menopausa inclui hiperplasias endometriais

(simples, complexas e atípicas), pólipos endometriais, carcinoma endometrial ou outros tumores mais raros tais como carcinoma cervical ou endocervical, sarcomas uterinos (incluindo mesodérmicos mistos e carcinossarcomas) e, ainda mais raramente, câncer de tuba uterina e ovariano. Os tumores ovarianos secretores de estrogênio também devem ser considerados.

A amostra uterina deve ser realizada e o tecido deve ser obtido. Deve-se realizar curetagem endocervical, junto com qualquer técnica de amostragem endometrial. Se um diagnóstico não puder ser estabelecido ou for questionável com procedimentos no consultório, a D&C é necessária. A histeroscopia realizada no consultório ou na sala de operação pode ser útil para localizar pólipos endometriais ou miomas que podiam não ser diagnosticados mesmo por curetagem fracionada. A ultrassonografia pélvica pode ser extremamente útil no diagnóstico de tumores ovarianos e na avaliação da espessura do endométrio, bem como em discernir entre miomas uterinos e tumores anexiais. Episódios recorrentes de sangramento na pós-menopausa raramente podem requerer histerectomia, mesmo quando um diagnóstico não pode ser estabelecido por amostra endometrial.

Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006;108:428-441. PMID: 16880317.

Istre O, Qvigstad E. Current treatment options for abnormal uterine bleeding: an evidence-based approach. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:905-913. PMID: 17499553.

Jensen JT, Speroff L. Health benefits of oral contraceptives. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:705-721. PMID: 11091985.

Rauramo I, Elo I, Istre O. Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Obstet Gynecol* 2004;104:1314-1321. PMID: 15572496.

Revel A, Shushan A. Investigation of the infertile couple. Hysteroscopy with endometrial biopsy is the gold standard investigation for abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod* 2002;17:1947-1949. PMID: 12151418.

Schwayder JM. Pathophysiology of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:219-234. PMID: 10857116.

Telner DE, Jakubovicz D. Approach to diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Can Fam Physician* 2007;53:58-64. PMID: 17872610.

39

Distúrbios benignos da vulva e vagina

Jacob Bornstein, MD, MPA

Os distúrbios da vulva e da vagina são extremamente comuns e causam um considerável desconforto. Até recentemente, contudo, a nossa compreensão das condições vulvares é escassa devido à falta de comunicação entre ginecologistas, dermatologistas, patologistas e terapeutas sexuais, cada um com suas próprias ideias da história natural, modo de diagnóstico e terapia preferida. Uma consequência óbvia é a propagação de termos para os mesmos problemas. O estabelecimento em 1970 da International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) promoveu a troca de ideias, discussão coletiva e compreensão da história natural e tratamento moderno das doenças vulvares. Uma terminologia comum foi estabelecida. A terminologia dos distúrbios vulvares e vaginais benignos usada neste capítulo é baseada nas orientações da ISSVD. A abordagem morfológica e funcional é acessível para iniciantes na doença vulvar e vaginal. Ao mesmo tempo ela enfatiza novidades na compreensão das diferentes síndromes de dor vulvar, a influência da vacina contra o papilomavírus humano (HPV) nas doenças vulvares e o moderno tratamento das dermatoses vulvares. Os distúrbios vulvares e vaginais pré-malignos e malignos são abordados no Capítulo 47.

ANATOMIA E FISIOLOGIA

A anatomia da vagina e da vulva é descrita no Capítulo 1. Em anos recentes, o vestibulo vulvar, o local de origem da vestibulodinia, a dor vulvar “provocada” da dispareunia, têm sido foco de atenção. Embora a pele vulvar seja desprovida de receptores de estrogênio, o desenvolvimento de distúrbios vaginais é influenciado pela presença ou ausência de estrogênio endógeno ou exógeno. O estrogênio engrossa o epitélio vaginal, o que leva ao acúmulo de glicogênio nas células epiteliais. O glicogênio intraepitelial metaboliza-se em ácido láctico. O pH vaginal resultante de 3,5-4,0 promove o crescimento de flora vaginal normal, principalmente lactobacilos e corinebactérias acidogênicas. Os organismos de *Candida* assintomáticos podem estar presentes em pequenas quantidades.



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

A avaliação de uma paciente com sintomas vulvares e/ou vaginais requer o seguinte:

- Uma revisão metódica dos sistemas fisiológicos de modo a revelar as condições médicas subjacentes que podem levar aos sintomas vulvares.
 - O diabetes melito pode estar associado com o prurido vulvar ou dor como uma consequência de candidíase vulvovaginal ou, nos casos avançados, como resultado da dor neuropática.
 - Níveis séricos elevados de sais biliares, como na estase biliar, podem causar prurido vulvar.
 - Distúrbios hematológicos como policitemia ou linfoma podem estar associados com sintomas sistêmicos, incluindo prurido vulvar.
 - Uma história completa de causas potenciais de irritação vulvar, incluindo cremes, pomadas, sabonetes, tipo de roupa íntima e técnicas de limpeza, deve ser revisada.
 - A avaliação da obediência às prescrições anteriores pode ajudar a determinar se a falha do tratamento passado é atribuível ao diagnóstico incorreto ou ao tratamento inadequado.
 - As pacientes algumas vezes se abstêm do uso de medicações comuns para a doença vulvar devido a sua elevada potência ou potencial para efeitos colaterais. Os exemplos típicos são esteroides tópicos sistêmicos ou potentes como o proprionato de clobetasol (Dermovate) e antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina.
 - A informação sobre infecções anteriores deve ser obtida.
 - A atividade sexual, embora um assunto delicado tanto para a paciente quanto para o profissional, precisa de avaliação.
 - O uso de produtos de higiene feminina (p.ex., ducha, sabonetes, perfumes) e medicação (p.ex., pessários, diafragmas, pílulas contraceptivas orais, antibióticos) pode alterar a flora vaginal normal.

- Roupas íntimas feitas de materiais sintéticos que retêm calor e umidade podem exacerbar os sintomas vulvovaginais.
- Perguntar firmemente sobre dor vulvar, corrimento e prurido, visto que as pacientes podem não querer falar sobre a sua intimidade.
- Um exame físico incluindo inspeção de toda a superfície da mucosa e da pele, porque muitas condições cutâneas, como psoríase, dermatite seborreica, pênfigo e líquen plano, podem afetar a vulva.
- Um exame vaginal incluindo avaliação das propriedades físicas, químicas e microbiológicas da secreção vaginal. A região perianal deve ser inspecionada, visto que muitos distúrbios vulvares a afetam. Os espécimes e culturas podem incluir preparação vaginal a fresco e cultura para leveduras e bactérias. A determinação do DNA HPV pode ser requerida.
- Exame vulvar: embora o exame da vulva e da vagina possa ser concluído usando uma lente de aumento, um exame colposcópico (p.ex., "vulvoscopia", "vaginoscopia") é preferido, especialmente se o objetivo for a execução de uma biópsia. Dois processos são importantes no diagnóstico das lesões vulvares e vaginais:
 1. Tente avaliar à qual dos 6 tipos morfológicos (Quadro 39-1) a lesão pertence. Então navegue mentalmente pela lista das possíveis causas para aquela lesão.
 2. Realize livremente biópsias de qualquer lesão suspeita, porque na maioria dos casos o diagnóstico final é baseado nos achados histopatológicos. Assim a biópsia vulvar é quase sempre um requerimento universal.

PRINCÍPIOS PARA OBTENÇÃO DA BIÓPSIA VULVAR

Uma amostra de espessura total satisfatória da pele e do tumor pode ser obtida com uma biópsia por punção dermatológica com anestesia local. Muitos especialistas em vulva se empenham em não comprimir a amostra tecidual, de modo a preservar a morfologia original da lesão. A inclusão das margens da lesão ajuda a identificar as características anormais. Isto também é importante no caso de uma úlcera, na medida em que o seu centro pode ser necrótico e não informativo. A hospitalização na maioria dos casos não é requerida. A hemorragia pode ser controlada pela

Quadro 39-1 Classificação morfológica da doença vulvovaginal

Lesão branca
Lesão vermelha
Lesão escura
Úlcera
Tumor pequeno
Tumor grande

Quadro 39-2 Classificação dos distúrbios epiteliais não neoplásicos da pele e mucosa vulvar

Líquen escleroso
Líquen simples crônico
Outras dermatoses

pressão local, aplicação de nitrato de prata ou, em casos raros, por meio da realização de sutura.

DISTÚRBIOS VULVARES

A cor do epitélio vulvar ou das lesões dependem principalmente da largura da camada de queratina, vascularidade da derme, espessura da epiderme subjacente e da quantidade do pigmento interveniente, melanina ou pigmento do sangue.

LESÃO BRANCA

► Patogênese

A aparência branca de uma lesão liquenoide da vulva é primariamente devida à maceração de uma camada de queratina engrossada resultante do aumento da umidade na área vulvar. O engrossamento epidérmico da neoplasia obscurece a vasculatura subjacente e, em conjunto com os efeitos de maceração do ambiente umedecido, geralmente produz uma lesão branca hiperplásica. Uma lesão branca difusa da vulva também pode ocorrer com a perda ou ausência de pigmentação de melanina como com vitiligo, um distúrbio hereditário. A leucodermia é uma lesão branca localizada resultante de uma perda transitória de pigmento em uma cicatriz residual formada após a cura de uma úlcera.

Antigamente, uma lesão liquenoide branca era chamada **deleucoplasia**, **craurose da vulva** e **vulvite senil**. Em 1976, Jeffcoate introduziu o termo **distrofia**, mas em 1987 a ISSVD mudou o termo para **distúrbios epiteliais não neoplásicos da pele e mucosa vulvar** (Quadro 39-2). Este termo foi criado para enfatizar que os procedimentos como a vulvectomy não são requeridos, uma vez que esta condição não é neoplásica. Indicado pelo termo está a necessidade de uma biópsia para o diagnóstico definitivo. O uso do termo **distrofia com atipia** tem sido abandonado e as lesões que contêm atipia são agora chamadas de **neoplasia intraepitelial vulvar (NIV)**. Elas são descritas no Capítulo 47.

LÍQUEN ESCLEROSO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- O líquen escleroso é o distúrbio vulvar epitelial não neoplásico mais comum.

- O prurido intenso ocorre, geralmente nas mulheres com mais de 60 anos.
- A pele vulvar é fina, enrugada e branca, com áreas de liquenificação e hiperqueratose (ver Quadro 39-3 para definições).
- As partes anteriores do pequeno lábio dos dois lados se aglutinam.
- Erosões, fissuras, hemorragias subepiteliais e ulcerações resultam da coceira.
- A biópsia é requerida.

► Patogênese

O líquen escleroso, um processo benigno, crônico, inflamatório, é o distúrbio dermatológico vulvar mais comum. Os possíveis fatores etiológicos desta condição multifatorial incluem deficiência de vitamina A, um processo autoimune, excesso de enzima elastase e atividade diminuída da enzima 5- α redutase, que previne a conversão de testosterona para diidrotestosterona (o hormônio trófico da pele) e resulta em afinamento da pele. A efetividade do tratamento com creme de testosterona tópico sustenta a última hipótese.

Quadro 39-3 Dicionário dos termos vulvares

Acantose	Engrossamento anormal, mas benigno da camada espinhosa da pele.
Erosão	Dano superficial à pele, geralmente não mais fundo do que a epiderme. Embora mais superficial que a escoriação, ela pode sangrar moderadamente.
Escoriação	Erosão causada por meios mecânicos, aparecendo na forma de coceira na pele. Ela é comumente observada em distúrbios cutâneos causando coceira/prurido.
Eczema	Uma forma de dermatite, ou inflamação das camadas superiores da pele. Inclui <i>secura</i> e <i>rashes</i> cutâneos caracterizados por um ou mais dos seguintes sintomas: vermelhidão, edema cutâneo, coceira e <i>secura</i> , formação de crosta, descamação, formação de bolhas, fissuras, exsudação ou sangramento.
Hiperqueratose	Excesso de queratina no estrato córneo, camada superficial espessa da pele.
Liquenificação	Engrossamento da pele (ou epiderme) com acentuação das linhas normais da pele, criando uma aparência que se assemelha a uma casca de árvore. Ela é comumente observada no eczema crônico (ou dermatite atópica), em que há coceira constante e fricção da pele, e no líquen simples crônico. Assim, a liquenificação é muitas vezes associada aos distúrbios pruríticos (coceira).
Úlcera	Perda de epitélio e parte da derme.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Esta doença geralmente aparece em mulheres com mais de 60 anos. Das raras aparições na infância, a resolução espontânea na adolescência ocorre em aproximadamente metade. A maioria das pacientes se apresenta com prurido. Algumas se queixam de dor vulvar ou dispareunia e/ou se apresentam com lesões brancas assintomáticas.

A progressão e as características clínicas típicas do líquen escleroso agudo incluem o seguinte:

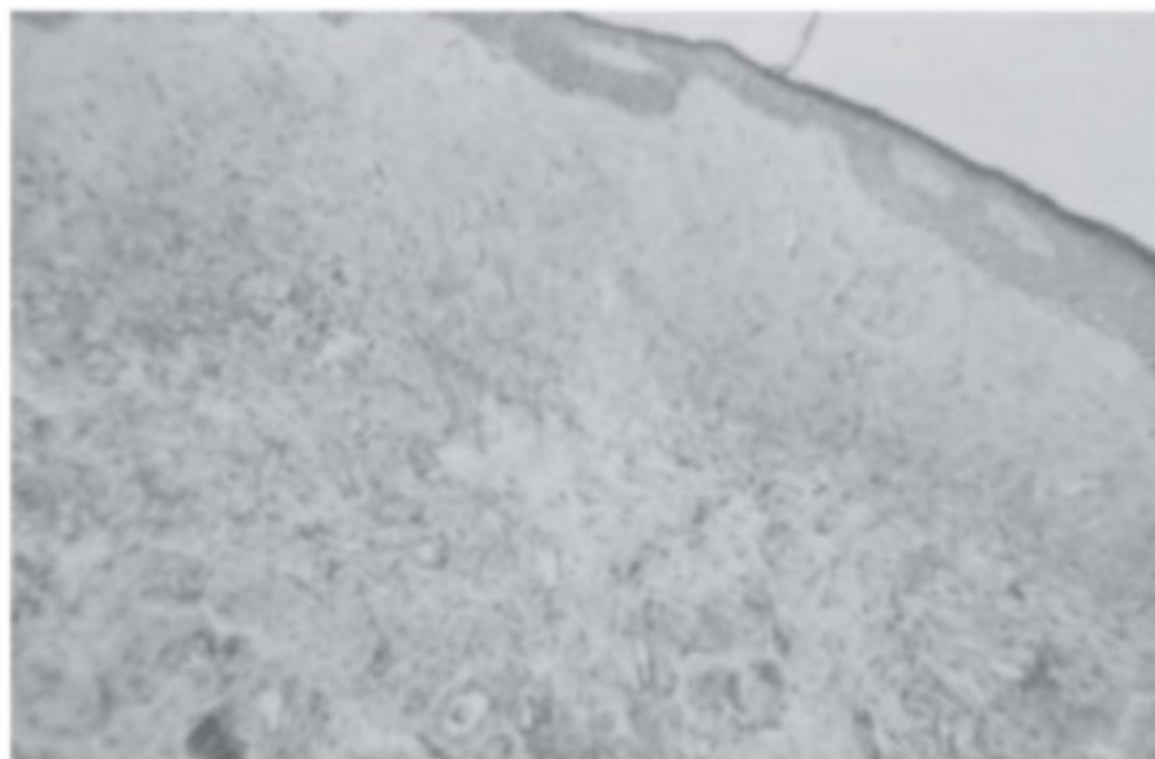
1. Eritema e edema da pele vulvar.
2. Desenvolvimento de placas brancas representando liquenificação e hiperqueratose.
3. União das placas brancas.
4. Prurido intenso levando ao ciclo coçar-coceira.
5. Telangiectasias e hemorragias subepiteliais resultantes da coceira.
6. Erosões, fissuras e ulcerações.

A progressão e as características típicas do líquen escleroso crônico incluem o seguinte:

1. Pele fina, enrugada e branca com uma aparência de papelote de cigarro.
2. Aglutinação das partes anteriores dos pequenos lábios nos dois lados para cobrir o clitóris e criar fimose (Fig. 39-1).
3. Contração das estruturas vulvares com estenose de introito resultante, previamente chamada de **craurose**.
4. Envolvimento da região perianal na figura de 8: ao redor da vulva e ao redor do ânus.
5. Desenvolvimento, em algumas mulheres, de ilhas de epitélios hiperplásicos dentro do epitélio do líquen escleroso atrófico.



▲ **Figura 39-1** Lesão avançada do líquen escleroso. Os pequenos lábios e o prepúcio se misturaram na pele labial.



▲ **Figura 39-2** Aparência microscópica do líquen escleroso, caracterizada por hiperqueratose, epiderme achatada e hialinização da derme.

► Achados histológicos

O diagnóstico definitivo depende da identificação dos seguintes 5 aspectos histológicos na biópsia (Fig. 39-2):

1. Camada hiperqueratótica fina.
2. Afinamento da camada epitelial.
3. Achatamento das papilas (criptas epiteliais).
4. Homogeneização do estroma.
5. Infiltração linfocítica profunda.

► Diagnóstico diferencial

Outras causas de lesão branca na vulva são vitiligo, líquen simples crônico e outras dermatoses como a psoríase.

► Complicações

A alta taxa de câncer de célula escamosa nas mulheres com líquen escleroso (3-5%) instiga a biópsia de todas as novas lesões. O câncer se desenvolve principalmente em mulheres que continuam a sofrer de coceira vulvar ou negligenciam o tratamento. Espera-se que a introdução do clobetasol, um tratamento tópico efetivo para o líquen escleroso, possa diminuir a incidência de carcinoma vulvar que se desenvolve a partir das lesões do líquen escleroso.

► Tratamento

O primeiro passo é interromper o ciclo coçar-coceira e minimizar a inflamação dérmica. As medidas gerais da higiene vulvar devem ser aplicadas: evitar roupas de baixo muito apertadas, fazer a limpeza diária com sabonete e secar a pele vulvar com um secador de cabelos.

A. Medicações

Um agente anti-histamínico oral pode ser ingerido na hora de dormir. Embora o dipropionato de clobetasol 0,05% (Dermovate)

Quadro 39-4 Potência dos esteroides

Potência baixa
Hidrocortisona, 0,1-1%
Dexametasona, 0,1%
Desonida, 0,05%
Potência de nível médio
Dipropionato de betametasona, 0,05%
Valerato de betametasona, 0,1%
Fluocinolona, 0,025%
Acetonida de triancinolona, 0,0%
Potência de alto nível
Fluocinonida, 0,055
Dexametasona, 0,25
Potência máxima
Dipropionato de clobetasol, 0,05%
Dipropionato de betametasona, 0,05%

Observação: Apenas os produtos representativos estão listados.

seja um esteroide tópico superpotente (Quadro 39-4), ele é recomendado no início para a obtenção do alívio imediato, interrupção do ciclo coçar-coceira e reinstalação da crença da paciente no seu médico. Para prevenir ou minimizar os efeitos colaterais deste esteroide, a aplicação tópica deve ser em uma pequena quantidade, similar àquela da pasta de dente em uma escova de dentes, duas vezes por dia durante duas semanas, então uma vez ao dia durante duas semanas, então duas vezes por semana durante duas semanas e então quando necessário pelo restante da vida da mulher. Alguns profissionais recomendam a diminuição gradual para um esteroide tópico de potência mais baixa para a manutenção do tratamento. A degeneração atrófica da pele secundária ao esteroide é rara.

Alguns recomendam creme de tacrolimus, agentes antimaláricos, retinoides ou terapia fotodinâmica para aquelas que não respondem ao clobetasol. A terapia cirúrgica deve ser limitada ao tratamento do estreitamento do introito que gera dispareunia ou neoplasia de célula escamosa intraepitelial ou invasiva.

Quando nada mais alivia a coceira, qualquer uma das seguintes opções pode ser tentada: injeção intralesional de esteroides ou abordagem cirúrgica por baixo da pele afetada sem excisão, com a intenção de reduzir as fibras nervosas (procedimento de Mering). Os seguintes 3 tratamentos populares no passado foram encerrados:

1. Aplicação tópica de 2% de creme de propionato de testosterona; menos efetivo que o clobetasol, ele leva à virilização.
2. Injeção intralesional de álcool, um procedimento doloroso que leva ao esfolamento dos tecidos vulvares.
3. Vulvectomia; após esta mutilação desnecessária, a doença tende a recorrer nos tecidos adjacentes.

► Prognóstico

A doença é crônica e geralmente recorre com o cessar do tratamento. A introdução do dipropionato de clobetasol leva à resolução dos sintomas na maioria das pacientes e à reversão das mudanças cutâneas em aproximadamente metade das pacientes.

LÍQUEN ESCLEROSO CRÔNICO VULVAR

O líquen escleroso crônico vulvar é o termo atual para a condição que inclui as anteriormente chamadas distrofia hiperplásica, hiperplasia de célula escamosa, dermatite atópica, eczema atópico e neurodermatite.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O líquen simples crônico vulvar é caracterizado pelo engrossamento epitelial benigno e hiperqueratose resultante da irritação crônica, como aquela do uso de absorventes higiênicos perfumados ou infecções vulvovaginais crônicas. O prurido acompanhante leva ao esfregar e coçar, o que se torna involuntário com o tempo. À medida que o engrossamento epitelial se desenvolve, o ambiente úmido da vulva causa maceração e uma lesão branca elevada pode se tornar difusa e mesmo envolver as coxas adjacentes, períneo ou pele perianal.

► Achados histopatológicos

A biópsia é necessária para excluir a neoplasia intraepitelial e o tumor invasivo. O exame histológico demonstra hiperqueratose e acantose (consultar o Quadro 39-3 para definições), resultando em engrossamento do epitélio e alongamento das criptas epiteliais. Em contraste com o líquen escleroso, não há infiltração inflamatória dérmica.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui os outros distúrbios epiteliais não neoplásicos como o líquen escleroso, condiloma acuminado plano, psoríase e neoplasia intraepitelial vulvar.

► Tratamento

O tratamento da hiperplasia de célula escamosa começa com medidas gerais de higiene vulvar. Banhos de assento e lubrificantes podem ajudar a restaurar a umidade às células e reconstruir a barreira epitelial. As anti-histaminas orais podem ajudar a aliviar o prurido. Além disso, a aplicação tópica de esteroides de média potência duas vezes ao dia pode diminuir a inflamação e o prurido. O epitélio vulvar leva pelo menos 6 semanas para cicatrizar. Para casos intratáveis, antidepressivos ou injeção intralesional subcutânea de esteroides pode ser considerada.

LÍQUEN PLANO

► Achados clínicos

O líquen plano raramente afeta a vulva. Ele é uma dermatose mucocutânea caracterizada pela presença de pápulas de superfície achatado margens nitidas sobre a pele e placas brancas com margens menos nitidas nas membranas da mucosa oral e genital. A patogênese é desconhecida. Na vulva, dois aspectos clínicos podem ser observados: lesões de leucoplasia clássicas e lesões de erosão. O líquen plano erosivo vulvar parece ser mais frequente,

mas é muitas vezes ignorado. A aparência clínica do líquen plano erosivo vaginal é similar àquela da vaginite inflamatória desca-
mante.

► Tratamento

O tratamento do líquen plano é principalmente tópico, começando com espuma de hidrocortisona para a vagina (Colifoam). Se isto não tiver sucesso, pode-se tentar corticosteroides fluoreados, corticosteroides ultrapotentes ou tratamento tópico com tacrolimus 0,1%. O exame frequente e cuidadoso da vagina para a formação de adesões é importante. Nos casos de prurido severo e envolvimento mucocutâneo intenso, os esteroides sistêmicos devem ser usados. A estenose do introito e as adesões vaginais podem ser tratadas com o uso de dilatares vaginais em tamanhos graduados ou com a liberação cirúrgica de cicatrizes.

LESÃO VERMELHA

A cor vermelha dessas lesões resulta do afinamento da epiderme, revelando a vasculatura capilar. Outras causas são vasodilatação associada com inflamação e neovascularização de uma neoplasia. Embora elas possam manifestar qualquer dermatite aguda, as lesões vermelhas estão principalmente associadas com a vulvovaginite aguda por candida. A vulvovaginite é abordada mais adiante neste capítulo sob o tópico de Distúrbios Vaginais. A doença de Paget, uma neoplasia intraepitelial não escamosa caracterizada por uma lesão vermelha como a eczematosa que se espalha sobre a pele vulvar, é abordada no Capítulo 47. Outras lesões vermelhas incluem dermatite seborreica, lúpus eritematoso e alguns casos de NIV. A NIV também se apresenta como uma lesão branca ou escura e como uma úlcera ou um tumor.

PSORÍASE

A psoríase é uma dermatose recorrente crônica que afeta o couro cabeludo, as superfícies extensoras das extremidades, o tronco e a vulva. Algumas vezes a pele da vulva é a única superfície do corpo afetada. As lesões primárias surgem e parecem eritematosas, assemelhando-se a uma infecção por candida. A maioria das lesões é claramente demarcada. As crostas prateadas que caracterizam a psoríase em outras partes do corpo geralmente estão ausentes; em virtude disso a lesão é vermelha. O tratamento inclui corticosteroides tópicos.

LESÃO ESCURA

As lesões escuras resultam de um aumento na quantidade ou concentração de melanina ou pigmentos de hemossiderina, algumas vezes subsequente ao trauma. Uma lesão escura persistente na pele da vulva provavelmente representa um nevo ou melanoma.

MELANOSE OU LENTIGO

Melanose ou lentigo é uma lesão plana com pigmento escuro, benigna, que pode ser confundida com um melanoma. Um nevo sobre a pele vulvar pode ser plano, levemente elevado,

papilomatoso, em formato de abóbada ou pedunculado. Os melanomas da vulva são neoplasias incomuns constituindo apenas 1-3% dos cânceres vulvares. Eles são lesões malignas extremamente agressivas e podem surgir a partir de nevos pigmentados da vulva.

HEMANGIOMA CAPILAR

Hemangiomas senis (rubi) são geralmente pápulas múltiplas, pequenas, azuis-escuro, assintomáticas, que são incidentalmente descobertas durante o exame da paciente mais velha. A biópsia excisional se faz apenas necessária se os hemangiomas sangram repetidamente. Uma sonda para criocirurgia ou *laser* de dióxido de carbono também podem ser usados.

Os hemangiomas na infância são geralmente diagnosticados nos primeiros meses de vida. Eles podem variar de tamanho, de hemangiomas em morango pequenos a aqueles cavernosos grandes. Eles tendem a ser elevados e vermelho-brilhante ou escuro, dependendo de seu tamanho e da espessura da pele sobrejacente. Embora tendam a aumentar de tamanho durante os primeiros meses de vida, na maioria das vezes eles ficam estáticos ou regressam sem terapia após os 18 meses de vida. Embora a maioria destes hemangiomas requeira apenas observação, e não terapia, os hemangiomas grandes podem requerer tratamento com criocirurgia, terapia com *laser* de argônio ou soluções esclerosantes.

OUTRAS LESÕES ESCURAS

em algumas NIV, o pigmento de melanina que não está contido na célula escamosa atípica se concentra nos macrófagos locais, causando a coloração escura do tumor. O epitélio vulvar pode escurecer após o uso de estrogênio tópico ou pílulas contraceptivas orais. O sarcoma de Kaposi, o dermatofibroma e as ceratoses seborreicas são exemplos de lesões escuras. A biópsia de uma lesão escura deve incluir a totalidade da lesão, uma vez que a remoção incompleta do melanoma tem sido sugerida como uma causa da disseminação acelerada.

ÚLCERA

A causa mais comum da lesão ulcerativa é uma doença sexualmente transmissível (DST). A DST mais comum causadora da úlcera vulvar ou da erosão é o herpes genital.

HERPES GENITAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Frequentemente precedido por um pródromo: ardência, coceira e sintomas tipo gripe.
- ▶ As vesículas se desenvolvem, mas erodem rapidamente, resultando em erosões ou úlceras dolorosas.
- ▶ Cada erosão é circundada por uma halo vermelho (Fig. 39-3).



▲ **Figura 39-3** Úlceras do herpes genital. Cada uma é circundada por um halo vermelho. As lesões são espalhadas de forma igual a uma serpentina.

- ▶ As lesões são espalhadas de forma igual a uma serpentina.
- ▶ As recorrências são comuns.
- ▶ Apenas 20% das pacientes afetadas são corretamente diagnosticadas.
- ▶ O padrão-ouro do diagnóstico é a cultura viral. Outros testes confiáveis são sorológicos específicos com base na glicoproteína G e reação em cadeia da polimerase.

O herpesvírus humano (vírus do herpes simples [HSV], herpes genital) é responsável pela doença sintomática recorrente e incapacitante, transmissão venérea e infecção do neonato (i.e., encefalite herpética). O HSV do tipo 1 e do tipo 2 são as variantes que afetam a vulva e a vagina. A sorologia antes da exposição ao HPV do tipo 2 é evidente em 20-25% das mulheres. Aproximadamente 83% das pacientes desenvolvem anticorpos para HSV do tipo 2 em 21 dias de uma infecção primária. Aproximadamente 60% das infecções genitais primárias são por herpesvírus simples do tipo 2, e o restante, pelo tipo 1.

▶ Patogênese

A infecção ocorre por meio do contato íntimo, principalmente pela relação sexual. O vírus contamina secreções e superfícies da mucosa, entrando na pele e na mucosa pelas rachaduras e outras lesões. Por sua vez, as erosões e as úlceras do herpes simples fornecem uma porta de entrada para outras infecções sexualmente transmissíveis, como o HIV. O vírus inicialmente se reproduz na derme e epiderme e então permanece latente em um gânglio nervoso próximo. O tempo de incubação é de 2-7 dias. Podem ocorrer períodos de excreção viral sem quaisquer sintomas (Quadro 39-5). Esta excreção assintomática é de particular preocupação. Quando não reconhecida, a paciente continua a ter relações sexuais sem proteção, inadvertidamente transmitindo o vírus ao seu parceiro. Este fenômeno é extremamente comum. Para aproximadamente metade das afetadas, a excreção viral

Quadro 39-5 Definição do episódio de infecção por herpes genital

Definição do Episódio	Tipo de HSV Isolado da Lesão	Antígenos de HSV no Soro
Primário	HSV-2	Nenhum
Primeiro, não primário	HSV-2	Fracamente positivo para HSV-1 ou HSV-2
Recorrente	HSV-2	Positivo para HSV-2
Excreção assintomática	HSV-2	Positivo para HSV-2

assintomática é identificável dentro de 1 ano do surto primário. Posteriormente, a diminuição da frequência da excreção viral, caindo para 2% em 10 anos, torna difícil a sua detecção.

► Prevenção

Evitar o contato direto com lesões ativas previne a disseminação da doença. As recomendações para a prevenção da disseminação são as seguintes:

- Precauções mesmo na ausência de lesões ativas, devido à transmissão assintomática do vírus. A transmissão mais frequente ocorre durante o ano após o primeiro episódio.
- Uso constante de preservativos. Contudo, o preservativo não previne todas as infecções, na medida em que as lesões podem se desenvolver na área externa ao tecido coberto pelo preservativo.
- O portador em um casal sorologicamente discordante deve considerar tomar uma medicação anti-herpética supressiva por períodos de tempo prolongados.
- A administração de uma terapia supressiva prolongada para indivíduos com 6 ou mais recorrências por ano, pacientes que sofrem de pródromos ou surtos perigosos e homens com lesões fora da área que pode ser protegida por um preservativo (Quadro 39-6).

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas prodrômicos de formigamento, ardência ou coceira, bem como sensação igual à gripe com febre, mal-estar, cefaleias e mialgia, podem se apresentar brevemente, logo antes do surgimento de erupções vesiculares. As vesículas erodem rapidamente, resultando em erosões ou úlceras dolorosas (ver Quadro 39-3 para definições) distribuídas em pequenas manchas ou envolvendo a maioria das superfícies vulvares. Cada lesão é circundada por um halo vermelho. As lesões aparecem de forma igual a uma serpentina sobre a vulva, em virtude disso o nome da doença: herpes (do latim, "serpentina, como uma serpente"). Em contraste com o mito comum, a lesão cutânea do herpes simples não é uma vesícula, mas, ao contrário, uma erosão ou uma úlcera. A adenopatia inguinal bilateral

Quadro 39-6 Tratamento oral para o herpes genital

Primeiro episódio de herpes genital
Aciclovir 400 mg por via oral 3 vezes por dia durante 7-10 dias.
Aciclovir 200 mg por via oral 5 vezes por dia durante 7-10 dias.
Famciclovir 250 mg por via oral 3 vezes por dia durante 7-10 dias.
Herpes genital recorrente
Aciclovir 400 mg por via oral 3 vezes por dia durante 5 dias.
Aciclovir 800 mg por via oral 2 vezes por dia durante 5 dias.
Aciclovir 800 mg por via oral 3 vezes por dia durante 2 dias.
Profilaxia para o herpes genital
Aciclovir 400 mg por via oral 2 vezes por dia.
Famciclovir 250 mg por via oral 2 vezes por dia.
Valaciclovir 500 mg por via oral 1 vez por dia.

pode estar presente. Os sintomas urinários como disúria e retenção urinária podem se desenvolver, necessitando de hospitalização e colocação de um sonda vesical. Em 20% dos casos, a infecção primária é assintomática (Quadro 39-5). Em 60% das afetadas, a infecção por herpesvírus é incorretamente diagnosticada como infecção por fungo recorrente. As lesões podem persistir durante 2-6 semanas, sem cicatrização subsequente.

► Diagnóstico

Devido às extensas implicações em uma mulher e sua relação com seu parceiro, o herpes genital deve ser cuidadosamente diagnosticado usando os testes adequados e após todas as outras condições no diagnóstico diferencial de úlceras vulvares terem sido excluídas.

O padrão ouro do diagnóstico é cultura viral nos fibroblastos. O vírus pode sofrer cultura do líquido da vesícula ou da raspagem de uma erosão ou uma úlcera durante a fase aguda. Contudo, os organismos não podem sofrer cultura após as lesões primárias cicatrizarem, o que ocorre dentro de 2 semanas. Embora a reação em cadeia da polimerase seja um teste sensível para detectar o DNA do HSV, a sua detecção em uma lesão pode indicar um surto prévio em vez de um evento recorrente.

Um esfregaço raspado da lesão e colorado pelo esfregaço de Papanicolaou ou Giemsa (teste de Tzanck) produz resultados rápidos, mas é menos sensível e menos específico que uma cultura. As características citológicas do herpes genital incluem o seguinte:

1. Células gigantes
2. Núcleos múltiplos
3. Molde dos núcleos (compressão de um sobre o outro)
4. Aparência de vidro fosco

A. Testes sorológicos

Aproximadamente 85% dos indivíduos desenvolvem anticorpos para imunoglobulina (Ig) M para o vírus do HSV 2 em 21 dias de exposição. No passado, os testes sorológicos não eram confiáveis,

porque eles não podiam fazer a diferença entre herpesvírus dos tipos 1 e 2, que partilham aproximadamente 80% de seus antígenos. Novos testes sorológicos específicos do tipo para herpesvírus simples estão agora disponíveis. Para realizar a distinção entre o herpesvírus dos tipos 1 e 2, os anticorpos específicos dos tipos IgG e IgM dos ensaios baseados na glicoproteína G devem ser especificamente solicitados.

► Diagnóstico diferencial

Algumas vezes o primeiro encaminhamento é para úlcera vulvar de etiologia desconhecida. Embora o herpes genital seja a causa mais frequente de úlcera vulvar, existem também outras causas, principalmente infecções sexualmente transmissíveis como sífilis, cancroide, e linfogranuloma venéreo (Quadro 39-7). As causas não infecciosas incluem síndrome de Behçet e vaginite inflamatória descamativa (VID), que são abordadas mais adiante neste capítulo. De particular significância no diagnóstico diferencial é a candidíase vulvovaginal, reconhecida como a “grande imitadora” do herpes genital. A coceira e o eritema consideráveis geralmente se apresentam na candidíase vulvar e vaginal. A coceira persistente pode levar a pequenas úlceras ou escoriações (ver Quadro 39-3 para definições) que se assemelham a lesões herpéticas. Muitos médicos diagnosticam qualquer ardência, comichão e lesão eritematosa na vulva como candidíase vulvar e as tratam com medicações antifúngicas. Como resultado, muitos casos de herpes genital são mal diagnosticados. A suspeita de herpes genital deve aumentar quando uma lesão for particularmente dolorosa; quando há queixas sobre úlcera ou erosões, dor vulvar ardente, sintomas não específicos como a influenza ou dor referida nas pernas; ou quando a presumida candidíase não curar após 1 curso de terapia.

Quadro 39-7 O diagnóstico diferencial das úlceras vulvares

Causas infecciosas		Causas não infecciosas	
DST	Outras infecções	Doenças não neoplásicas	Doenças neoplásicas
Herpes simples	Tuberculose	Síndrome de Behçet	Neoplasia intraepitelial vulvar
Sífilis	Candidíase	Vaginite inflamatória descamativa (DIV)	Câncer vulvar
Cancro mole		Doença de Crohn	
Linfogranuloma venéreo		Lúpus eritematoso sistêmico	
Granuloma inguinal		Líquen plano	
		Lesões vesicobolhosas: pênfigo, pênfigoide	

► Complicações

Além da dor e do desconforto, o herpes genital abrange implicações sociais e psicológicas, como a estigmatização e apreensão de surtos recorrentes durante os quais a atividade sexual deve ser refreada. Além disso, há uma obrigação moral para avisar com antecedência cada parceiro, antes da relação sexual, da possibilidade de infecção. A vergonha da revelação pode levar à relutância em iniciar uma nova relação. Para aliviar a tensão, o profissional da saúde deve informar à paciente que a administração de aciclovir ou seu análogo de valina, o valaciclovir, de uma maneira profilática contínua, como tratamento supressivo, previne surtos e reduz a transmissão viral.

A. Herpes neonatal

A incidência da infecção pelo vírus do herpes simples neonatal varia de 1 em 1.800 nascidos vivos na Califórnia para 1 em 60.000 na Inglaterra. A infecção do recém-nascido está associada a uma taxa de mortalidade de 60% e pelo menos metade dos sobreviventes têm significativas sequelas neurológicas e/ou oculares. O risco de infecção a um bebê nascido de parto vaginal de uma mulher com infecção genital primária ativa é de 40-50%, e, para um com infecção recorrente, 5%. Contudo, a maioria dos bebês que desenvolvem infecção herpética são nascidos de mulheres que não têm história ou evidência clínica de infecção durante a gravidez. Portanto, é difícil a identificação de mulheres cujos bebês podem estar em perigo. Todas as gestantes devem ser questionadas se elas ou seus parceiros tiveram lesões herpéticas genitais. As mulheres com uma história de herpes podem dar à luz com parto vaginal se não houver presença de sinais ou sintomas clínicos de infecção. A obtenção de culturas vaginais rotineiras semanais para detectar o herpes não é mais o procedimento padrão. Contudo, alguns médicos iniciam a terapia antiviral supressiva em 36 semanas para diminuir a necessidade de cesariana nas mulheres com surtos frequentes.

► Tratamento

As lesões da infecção por herpesvírus são autolimitadas e curam espontaneamente a menos que fiquem secundariamente infectadas. O tratamento sintomático inclui uma boa higiene genital, roupas íntimas não apertadas, compressas frias ou banhos de assento e analgésicos orais. As indicações para hospitalização para uma infecção primária grave incluem retenção urinária, cefaleia grave e outros sintomas sistêmicos e temperatura corporal excedendo 38,3°C. As pacientes imunossuprimidas são mais propensas à disseminação sistêmica e devem ser cuidadosamente manejadas. O tratamento inclui aciclovir intravenoso para pacientes hospitalizadas e antivirais orais e/ou tópicos para as pacientes ambulatoriais. O herpes recorrente deve ser tratado no início dos sintomas prodrômicos ou da formação de vesícula. Se iniciado cedo, o tratamento de 1 dia pode ser suficiente. A dosagem profilática (supressiva) contínua uma vez ao dia durante muitos anos pode ser considerada para surtos recorrentes frequentes, com 40-70% das pacientes livres da recorrência em 1 ano (Quadro 39-6).

► Prognóstico

Mesmo com evidencia laboratorial da imunidade humoral e mediada por célula apagar essa palavra, a reativação do vírus ocorre. Após a reprodução na pele, as partículas virais são transportadas junto com as fibras nervosas sensoriais para o gânglio da raiz dorsal, onde a infecção latente é estabelecida. Os fatores exógenos conhecidos por sua contribuição para a ativação do herpesvírus incluem febre, estresse emocional e menstruação. As pacientes imunocomprometidas são propensas a desenvolver doença local extensa e disseminação sistêmica. Não se sabe se a relação sexual frequente promove a doença recorrente. O vírus do tipo 2 é mais provável do que o do tipo 1 de recorrer. Aproximadamente 50% das pacientes têm uma recorrência dentro de 6 meses da infecção primária. As úlceras recorrentes tendem a ser menores, em menor quantidade e confinadas a uma área constante na vulva, cérvix ou vagina. A cura é geralmente completa em 1-3 semanas. O vírus não é identificável depois de 7 dias da cura das lesões recorrentes. A adenopatia inguinal e os sintomas sistêmicos não ocorrem com os surtos recorrentes. As infecções primárias podem geralmente ser distinguidas das infecções secundárias com base nos achados clínicos. Locais extragenitais, como os dedos (paroníquia herpética), nádegas e tronco (eczema herpético, ver Quadro 39-3), foram descritos.

SÍNDROME DE BEHÇET

A síndrome de Behçet é um distúrbio inflamatório raro caracterizado por uma tríade de sintomas clássicos: (1) aftas ou úlceras orais recorrentes, (2) aftas genitais ou ulcerações genitais e (3) uveíte. As úlceras genitais dolorosas são precedidas por pequenas vesículas ou pápulas e duram por períodos variáveis. As suas bordas são irregulares. Após a cura, as ulcerações profundas podem resultar em cicatrizes ou fenestração dos lábios. As lesões oculares começam como inflamação superficial e podem avançar para iridociclite e mesmo cegueira. Além dos sintomas clássicos, a doença pode causar tromboflebite ou envolver as articulações em uma forma de artrite monoarticular. Os sintomas do sistema nervoso central se manifestam na doença grave. A suscetibilidade à doença de Behçet está fortemente associada com o alelo HLA-B51. A prevalência é mais alta na Europa oriental e no mediterrâneo. Embora a etiologia exata seja desconhecida, a doença provavelmente representa um processo autoimune subjacente.

A síndrome de Behçet, junto com o lúpus eritematoso disseminado e o pênfigo, deve ser incluída no diagnóstico diferencial de úlceras aftosas da mucosa vaginal e oral. O exame oftálmico e a tipagem do antígeno do leucócito humano podem ajudar no diagnóstico. O tratamento inicia com pílulas de colchicina. Os corticosteroides tópicos e sistêmicos fornecem alívio imediato.

INVESTIGAÇÃO DE UMA ÚLCERA VULVAR

► História da paciente

Uma história detalhada da paciente deve ser tomada, incluindo aspectos gerais da saúde, porque doenças debilitadoras ou

crônicas como a aids podem levar a infecções crônicas que geram úlceras. A paciente deve ser questionada sobre surtos de úlceras vulvares, bem como avaliações prévias e seus resultados. As lesões recorrentes são típicas do herpes genital e da síndrome de Behçet. Por fim, a paciente deve ser questionada sobre quaisquer medicações que ingere. Reações alérgicas fortes, como aquelas manifestadas pela síndrome de Stevens-Johnson, também podem causar grandes úlceras na vulva e vagina.

► Exame físico

Um *checkup* apagar esta palavra geral deve incluir avaliação das doenças dermatológicas, como líquen plano, que, além das placas escuras características nas costas e membros, podem se assemelhar a uma pele extensamente descamada e úlceras na vulva. O pênfigo vulgar, uma doença dermatológica autoimune com anticorpos direcionados contra locais intercelulares de epitélio escamoso estratificado, pode se apresentar como lesões vesicobolhosas na vulva. A mucosa oral deve ser verificada para aftas ou úlceras. A síndrome de Behçet, a doença de Crohn, o líquen plano e o pênfigo vulvar se apresentam como lesões ulcerativas na pele e na mucosa oral e genital.

► Testes específicos

Com o uso da microscopia de campo escuro, uma amostra da base da úlcera deve ser investigada para a presença de *Treponema pallidum*, o agente causador da sífilis. As culturas para HSV e os testes sorológicos para exclusão de clamídia, lúpus eritematoso sistêmico, HIV e sífilis devem ser realizados. A ausência de um diagnóstico revelador sugere uma biópsia para permitir a visualização de granulomas e vasculite aparente na doença de Crohn e na síndrome de Behçet e para excluir tumores malignos e pré-malignos.

TUMORES PEQUENOS

CONDILOMA ACUMINADO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Crescimentos papilares brancos assintomáticos, a princípio pequenos, tendem a coalescer (Fig. 39-4).
- Nas mulheres, afeta a vulva, vagina e cérvix; nos homens, o pênis e o escroto; e o púbis, o períneo, e áreas perianais e orofaríngeas em ambos os sexos.
- Um colposcópico é necessário para identificar lesões pequenas e planas.
- A biópsia pode ser necessária para eliminar a neoplasia.
- A papilomatose respiratória recorrente, caracterizada por papilomas laríngeos nas cordas vocais, pode se desenvolver em bebês nascidos por meio de um canal vaginal infectado.

► Patogênese

O período de incubação varia de algumas semanas a meses e algumas vezes anos. Em virtude disso, é impossível determinar o dia em que a infecção viral foi contraída. O condiloma acuminado (verrugas genitais) é causado pelo papilomavírus humano (HPV), principalmente os tipos 6 e 11. Outros tipos de HPV, em particular 16, 18, 45, 31 e 52, são responsáveis pela neoplasia intraepitelial e invasiva na vagina, cérvix, vulva, orofaringe, períneo e áreas perianais. A taxa de infecção por HPV é alta e está subindo. No mundo todo, 30 milhões de casos de verrugas genitais (condiloma acuminado) são diagnosticados anualmente. Estima-se que 30-60% da população foi infectada com HPV em algum ponto de suas vidas. Os sintomas clínicos, contudo, se apresentam em menos de 1%. O vírus é pequeno e contém todo seu material genético em uma única molécula de filamento duplo de DNA. As sondas de DNA viral têm identificado mais de 35 tipos de HPV que infectam o trato genital. A maioria dos tipos de HPV causam infecções assintomáticas. Os vírus são sexualmente transmitidos e infectam os dois parceiros.

► Prevenção

Dois vacinas contra o HPV estão disponíveis: uma vacina bivalente contra o HPV de alto risco dos tipos 16 e 18 e uma vacina quadrivalente contra os tipos 6, 11, 16 e 18. A administração é recomendada antes do início da vida sexual. As duas vacinas pretendem proteger contra o câncer cervical e a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grau causada pelo HPV 16 e pelo HPV 18. Apenas a vacina quadrivalente é projetada para prevenir o condiloma acuminado e a NIC de baixo grau causada pelo HPV 6 e HPV 11. A vacina quadrivalente foi aprovada pela US Food and Drug Administration para mulheres com idades entre 9 e 45 anos e homens com idade entre 9 e 26 anos. As duas vacinas profiláticas objetivam prevenir a infecção persistente primária e seu alvo é o produto do gene L1, que é a principal proteína do capsídeo do HPV. As vacinas são produzidas inserindo-se o

gene L1 do HPV no DNA do fungo *Saccharomyces cerevisiae* e criando um DNA recombinante. O fungo expressa a proteína do capsídeo do L1, que espontaneamente se arma em uma partícula semelhante ao vírus (PSV). A PSV se assemelha ao vírus do HPV nativo, mas carece do núcleo do DNA. Portanto, ela não porta qualquer risco infeccioso ou carcinogênico. O sistema imune humano reconhece a PSV como se ela fosse o próprio HPV, produzindo, assim, uma resposta de anticorpo neutralizadora. A vacina comercial contém os 97% de PSV purificada absorvida em um adjuvante de alumínio, que varia entre as companhias farmacêuticas. O sistema adjuvante 04 (AS04) da vacina bivalente acelera mais significativamente a reação imune. As duas vacinas demonstram pré-imunização, embora contra diferentes tipos de HPV. As duas vacinas são seguras e efetivas.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O condiloma típico é um crescimento branco, exofítico ou papilomatoso (Fig. 39-4). Os crescimentos papilomatosos, a princípio pequenos, tendem a coalescer e formar grandes massas iguais a uma couve-flor que podem se proliferar em profusão. O condiloma acuminado pode afetar a vagina, cérvix, vulva, orofaringe, períneo e áreas perianais.

O condiloma florido, papilomatoso, é uma lesão branca saliente com projeções iguais a um dedo, muitas vezes contendo capilares. Embora as grandes lesões possam ser vistas a olho nu, o colposcópico é necessário para identificar as lesões menores. O exame por colposcópico também permite a identificação do condiloma plano, pontiagudo e invertido. O condiloma plano aparece como lesões brancas com superfícies um tanto granulares. Um padrão de mosaico e pontilhado também pode estar presente, sugerindo NIV, que deve ser excluída pela biópsia. As lesões hiperkeratóticas se apresentam como lesões pontiagudas, com projeções de superfície e pontas capilares proeminentes.

► Diagnóstico diferencial

Outros pequenos tumores e cistos da vulva, que serão abordados posteriormente neste capítulo, devem ser eliminados antes do diagnóstico do condiloma acuminado. Em particular, o molusco contagioso e os cistos epidérmicos e de queratina são parecidos. O condiloma lata, uma variação da sífilis secundária, deve ser considerado no diagnóstico diferencial. A infecção por sífilis é abordada no Capítulo 43.

O diagnóstico definitivo tem significância médico-legal, porque o condiloma acuminado é sexualmente transmitido. Nas crianças eles tem sido implicados como sinais de abuso sexual.

► Complicações

As verrugas condilomatosas podem crescer rapidamente durante a gravidez. As verrugas no introito vaginal podem sangrar durante o parto e predisõem o recém-nascido a verrugas genitais ou papilomatose respiratória recorrente (PRR). A PRR é



▲ **Figura 39-4** Condiloma acuminado vulvar e perineal.

um papiloma laríngeo sobre as cordas vocais que pode, em casos raros, descer para o parênquima pulmonar, se apresentar como pneumonia recorrente e se tornar fatal. Contudo, diferentes das lesões herpéticas, as lesões por HPV vulvares, vaginais e cervicais não são contraindicações a um parto vaginal, mas, ao contrário, requerem tratamento durante a gravidez. O condiloma que é reconhecido cedo na gravidez deve ser tratado em 30-32 semanas de gestação de modo a permitir a cura antes do parto. Quando o tratamento não obtém sucesso ou o condiloma cobre consideravelmente a área vulvar ou tende a sangrar, o parto por cesariana deve ser considerado.

► Tratamento

Antes de o tratamento ser iniciado, a totalidade do trato genital inferior deve ser examinada com o colposcópio e deve-se obter um esfregaço citológico da cérvix. As lesões podem se estender ao canal anal ou meato da uretra. Tratar o condiloma apenas na vulva, enquanto negligencia-se outros na vagina e na cérvix, pode resultar em recorrências frequentes. Alguns profissionais recomendam o teste para sífilis, hepatite B e C, clamídia e HIV devido a comorbidades das doenças sexualmente transmissíveis. Uma biópsia pode ser indicada para eliminar neoplasia intraepitelial ou invasiva. A infecção natural após um surto produz uma resposta imune ineficaz, de nível baixo. As recorrências após o tratamento podem representar uma nova infecção ou manifestação clínica da doença latente. O vírus se apresenta nas células normais bem como naquelas com mudanças condilomatosas; portanto, a recorrência é comum. A biópsia deve ser considerada, especialmente se a cérvix estiver envolvida, o condiloma não responder ao tratamento padrão ou a lesão estiver pigmentada, indurada, fixa e/ou ulcerada. As micropapilas normais nos pequenos lábios internos (micropapilomatose vestibular) são muitas vezes confundidas com HPV papilar e levam à terapia desnecessária. A verdadeira doença por HPV é manchada, com cilócitos e com mudanças acetobranças mais intensas.

Durante o tratamento, a paciente deve manter a área o mais limpa possível e abster-se de relações sexuais ou fazer seu parceiro usar preservativo. Se a doença clínica recorrer, então o parceiro sexual deve ser examinado e tratado conforme necessário. Indeadidamente, pode-se deixar passar verrugas penianas, uretrais e perianais no homem.

Não se sabe se o tratamento realmente afeta a progressão natural do HPV ou o erradica. A vulvovaginite concomitante deve ser tratada inicialmente. O tratamento deve ser baseado na preferência e na conveniência da paciente. O Quadro 39-8 detalha o tratamento do condiloma acuminado. Se o tratamento falhar com o esquema inicial, um diferente agente pode ser usado. As pacientes devem ser informadas de que, embora raras, as complicações do tratamento podem resultar em adesões, cicatrização e perda de pigmentação.

O tratamento pode ser autoadministrado pela paciente ou aplicado pelo médico (Quadro 39-8). A doença clínica pode parecer em apenas uma pequena área da superfície infectada. Consequentemente, alguns especialistas recomendam ablação com *laser* de CO₂ de todas as lesões visíveis, mais um

Quadro 39-8 Tratamento do condiloma acuminado

Aplicado pelo profissional de saúde

Ácido dicloroacético ou ácido tricloroacético, solução a 50-80%
Podofilina, 10-25% em tintura de benjoim
Criocirurgia, eletrocirurgia, excisão cirúrgica simples, vaporização a *laser*

Aplicado pela paciente

Podofilox, 0,5%, solução ou gel
Imiquimod, 5% creme (intensificador imune topicamente ativo que estimula a produção de interferon e outras citocinas)

tratamento de baixa dose (escovação), sob orientação colposcópica, de uma margem de 1 cm da pele adjacente normal em todas as áreas nas quais a infecção por HPV subclínica pode coexistir. O interferon intralesional ou sistêmico tem demonstrado efetividade nos casos refratários. Agentes quimioterápicos como a pomada de fluorouracil ou bleomicina na forma de aplicações intralesionais também podem ser usados como terapias de segunda linha.

Durante a gravidez, eletrocoagulação, crioterapia ou terapia com *laser* de CO₂ devem ser administradas com aproximadamente 32 semanas para evitar, por um lado, a necrose pós-tratamento, que pode durar até 4-6 semanas, e para prevenir, por outro lado, a recorrência se tratada muito precocemente. Podofilina, podofilox e imiquimod não devem ser usados durante a gravidez.

► Prognóstico

As recorrências são frequentes com todas as modalidades de tratamento. A prevenção da recorrência é particularmente difícil nas pacientes que são imunossuprimidas ou atualmente estão recebendo terapia por corticosteroide de longo prazo. O exame dos parceiros sexuais não é necessário porque a maioria dos parceiros provavelmente tem infecção subclínica. O uso de preservativos durante alguns meses após o tratamento pode ajudar na redução da transmissão “pingue-pongue” para e a partir de parceiros que possam estar infectados.

MOLUSCO CONTAGIOSO

Estes tumores induzidos por poxvírus epitelial benigno têm formato de abóbada, com um umbigo típico. O tamanho varia até 1 cm. As lesões são muitas vezes múltiplas e são levemente contagiosas. Como mencionado acima, elas são parecidas com o condiloma acuminado. Sob o microscópio elas aparecem como numerosos corpos de inclusão (corpúsculo de molusco) no citoplasma das células. Cada lesão pode ser tratada por dissecação, congelamento ou curetagem e cauterização química da base. O imiquimod tópico é uma terapia alternativa. Cicatrizes são frequente.

CISTOS EPIDÉRMICOS

Anteriormente chamados de cistos de queratina, estes cistos são de origem epidérmica. Eles são revestidos com epitélio escamoso e preenchidos com material oleoso e células epiteliais descamadas. Os cistos de inclusão epidérmicos podem resultar da sutura de fragmentos cutâneos durante o fechamento da mucosa e pele vulvares após o trauma ou a episiotomia. Todavia, a maioria dos cistos epidérmicos surge a partir da oclusão dos ductos pilosebáceos. Estes cistos são geralmente pequenos, solitários e assintomáticos, mas raramente se tornam irritados ou infectados.

CISTOS SEBÁCEOS

Os cistos sebáceos se desenvolvem quando os ductos das glândulas sebáceas ficam ocluídos e o material sebáceo se acumula. Estes cistos são frequentemente múltiplos e quase sempre envolvem os grandes lábios. Embora geralmente assintomáticos, os cistos agudamente infectados podem requerer incisão e drenagem.

CISTOS DA GLÂNDULA SUDORÍPARA APÓCRINA

As glândulas sudoríparas apócrinas, abundantes da pele dos grandes lábios e no monte pubiano, ficam ativas após a puberdade. A oclusão dos ductos com queratina resulta na doença de Fox-Fordyce microcística, extremamente prurítica. Deve-se suspeitar desta doença nas pacientes com prurido vulvar constante.

ACROCÓRDON

Um acrocórdon é um tumor polipoide mole, cor de carne, da pele vulvar, também chamado de *pólipo fibroepitelial* ou simplesmente um *pólipo cutâneo*. O tumor não se torna maligno e não tem importância clínica, a menos que se torne traumatizado, causando hemorragia. A biópsia de excisão simples no consultório é normalmente a terapia adequada.

TUMORES GRANDES

CISTO E ABSCESSO DO DUCTO DE BARTHOLIN

► Achados clínicos

A obstrução do ducto principal da glândula de Bartholin resulta em retenção das secreções e dilatação do cisto. A infecção também é uma importante causa da obstrução; contudo, outras causas incluem muco espessado e estreitamento congênito do ducto. A infecção secundária pode resultar em formação de abscesso recorrente.

A glândula e o ducto estão profundamente localizados no terço posterior de cada grande lábio, com o ducto se abrindo no vestibulo. O aumento na paciente na pós-menopausa pode refletir um processo maligno (embora a incidência seja < 1%) e a biópsia deve ser considerada.

Os sintomas agudos geralmente resultam da infecção, que leva à dor, sensibilidade, dispareunia e mesmo dificuldade em

caminhar com as coxas aduzidas. Os tecidos circundantes se tornam edematosos e inflamados. Uma massa flutuante, sensível, é geralmente palpável. A menos que um extenso processo inflamatório se faça presente, os sintomas sistêmicos ou sinais de infecção são improváveis.

► Tratamento

O tratamento primário consiste em drenagem do cisto ou abscesso infectado, preferivelmente por marsupialização ou pela inserção de um cateter de Word (um cateter com ponta em forma de bulbo inflável). A incisão deve ser feita no vestibulo, próximo ao orifício original do ducto da glândula de Bartholin. A aspiração por agulha simples ou incisão e drenagem pode fornecer apenas alívio temporário, na medida em que a dilatação cística recorrente pode ocorrer. Antibióticos adequados devem ser administrados se houver desenvolvimento de uma considerável inflamação. A excisão do cisto pode ser requerida em casos recorrentes ou na paciente na pós-menopausa.

LEIOMIOMA, FIBROMA E LIPOMA

Os tumores de origem mesodérmica se apresentam infreqüentemente na vulva. Contudo, eles podem se tornar extremamente grandes. Os leiomiomas, que surgem do músculo no ligamento redondo, aparecem como tumores firmes, simétricos, fundos, livremente móveis na substância do grande lábio. Fibromas, que surgem da proliferação de fibroblastos, variam de tamanho de pequenos nódulos subcutâneos revelados incidentalmente a grandes tumores polipoides. Os tumores grandes muitas vezes sofrem degeneração mixomatosa e são bem moles e císticos na palpação. Os lipomas consistem em uma combinação de células adiposas maduras e tecido conectivo. Eles podem ser diferenciados dos fibromas degenerados apenas pelo exame histopatológico. Os pequenos tumores podem ser removidos com anestesia local e no consultório. Grandes tumores requerem anestesia geral e uma sala de cirurgia. O diagnóstico de sarcoma é baseado na avaliação histológica.

NEUROFIBROMA

Os neurofibromas são lesões polipoides carnudas que podem se manifestar como tumores solitários, sólidos da vulva, ou estarem associados com a neurofibromatose generalizada (doença de Recklinhausen). Surgindo da bainha neural, eles são geralmente pequenas lesões sem maiores consequências. Os tumores desfigurados múltiplos da vulva podem interferir com a função sexual e requerem excisão ou vulvectomy.

MIOBLASTOMA DA CÉLULA GRANULAR (SCHWANNOMA)

O mioblastoma da célula granular é geralmente um tumor de infiltração, porém benigno, solitário, indolor, de crescimento lento de origem na bainha neural, mais comumente encontrado na língua ou tegumento. Aproximadamente 7% envolvem a vulva. A área infectada consiste em pequenos nódulos subcutâneos de 1-4 cm

de diâmetro. Com o aumento no tamanho, eles erodem através da superfície e resultam em ulcerações que podem ser confundidas com câncer. As margens do tumor são indistintas e a excisão local ampla é necessária para excisar por completo as células que se estendem para os tecidos contíguos. A área de ressecção deve ser periodicamente reexaminada e a excisão secundária deve ser executada imediatamente se houver suspeita de recorrência.

VARICOSIDADES

Achados clínicos

As varicosidades da vulva envolvem uma ou mais veias. As varicosidades graves das pernas e vulva podem ser agravadas durante a gravidez. As varizes vulvares sintomáticas em uma mulher que não está grávida são incomuns e podem significar uma doença vascular subjacente, primária ou secundária a um tumor na pelve. A ruptura da varicosidade vulvar durante a gravidez pode causar hemorragia em profusão. A dor e a sensibilidade podem ser causadas pela flebite ou trombose aguda.

Tratamento

O tratamento das varicosidades vulvares e vaginais raramente se faz necessário. A intervenção cirúrgica é geralmente requerida apenas em rasos casos de ruptura e hemorragia. Casos persistentes após o parto podem ser aliviados por injeção de um agente esclerosante.

HEMATOMA

A vulva tem um rico suprimento sanguíneo surgindo predominantemente dos vasos pudendos. Um vaso rompido, especialmente na gestante, pode causar hemorragia significativa e formação de hematoma devido à natureza distensível do tecido vulvar. Em raros casos, a relação sexual leva à laceração com hemorragia externa ou ao hematoma que pode dissecar os tecidos nos grandes lábios ou no septo retovaginal. Após o trauma, uma compressa fria deve ser aplicada. Se o hematoma continuar a se expandir, a embolização do vaso, que é geralmente um ramo da artéria pudenda, é uma abordagem nova, não invasiva para controlar o sangramento. De maneira alternativa, a área deve ser incisada, e quaisquer sangramentos (que podem ser múltiplos), ligados. A ferida pode ser compactada e deixada aberta ou fechada com um dreno no lugar, se for apropriado. Os antibióticos devem ser administrados de maneira individualizada, dependendo do evento inicial e da contaminação na área.

EDEMA

Achados clínicos

O tegumento mole da vulva predispõe ao desenvolvimento do edema. As causas de edema vulvar incluem obstrução vascular ou linfática resultante de uma neoplasia ou infecção subjacente como o linfogranuloma venéreo (LGV), parto vaginal acompanhada por exames vaginais frequentes, trauma de acidente de

bicicleta (lesão em sela) em uma menina jovem e um chute no pudendo. O edema vulvar generalizado grave pode representar uma doença sistêmica subjacente como insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia. O edema agudo pode resultar de uma reação sistêmica ou local, imobilização ou síndrome da hiperestimulação ovariana.

Tratamento

Uma compressa fria aplicada ao períneo após um trauma agudo tende a retardar o desenvolvimento do edema grave. A aplicação de gelo deve ser restrita a 15 minutos a cada hora para prevenir queimaduras por frio. Compressas mornas ou banhos de assento mornos podem então ser aplicados após 1-2 dias para ajudar a resolver a inflamação e/ou hematoma associado.

LINFANGIOMA

Os linfangiomas são tumores dos vasos linfáticos. Eles podem ser difíceis de se diferenciar dos hemangiomas microscopicamente, a menos que as hemácias estejam presentes dentro dos vasos sanguíneos. O linfangioma cavernoso pode causar um aumento difuso de 1 lado da vulva e estender-se sobre o restante da vulva e do períneo. Um tumor que está suficientemente aumentado deve ser cirurgicamente excisado. Tumores do linfangioma simples (tumores de circunscrição) são geralmente nódulos pequenos, moles, brancos ou púrpura ou lesões como verrugas pequenas mais comumente observadas nos grandes lábios. Geralmente assintomáticos, eles não requerem excisão, a menos que o prurido intenso e a escoriação estejam presentes. Os tumores do linfangioma simples não são aliviados com medidas tópicas.

OUTROS TUMORES VULVARES

Uma série de outros tumores vulvares císticos incomuns deve ser considerada no diagnóstico diferencial de tumores vulvares. Anteriormente os cistos do ducto de Skene devem ser diferenciados do divertículo uretral, uma vez que a incisão não cuidadosa do último pode danificar a uretra e resultar em incontinência urinária. Uma hérnia inguinal pode se estender para o grande lábio, causando uma grande dilatação cística. A suspeita de uma hérnia inguinal indica a realização de exame por ultrassonografia do conteúdo do tumor labial. A aparência das ondas peristálticas é evidência de que uma hérnia está de fato presente. A oclusão de um processo vaginal persistente (canal de Nuck) pode causar um tumor cístico ou hidrocele. O cisto do ducto de Gartner é uma dilatação do vestígio do ducto mesonéfrico sempre na parede vaginal lateral. O tecido mamário supranumerário que persiste no grande lábio pode formar um tumor cístico ou sólido ou mesmo um adenocarcinoma. O inchaço de tal tecido na paciente gestante pode ser sintomático.

MANIFESTAÇÃO VULVAR DAS DOENÇAS SISTÊMICAS

LEUCEMIA

Raramente, a infiltração e a ulceração nodular da vulva e do septo retovaginal ocorrem com a leucemia aguda.

DISTÚRBIOS DERMATOLÓGICOS

As ulcerações recorrentes das membranas da mucosa da boca e vagina podem ser manifestações do lúpus eritematoso disseminado. As erupções bolhosas da pele aparentemente normal e das superfícies da membrana da mucosa da vulva podem ser sinais iniciais de pênfigo vulgar (uma doença vesicobolhosa rara, crônica, associada com a doença autoimune, queratinólise). A dermatite de contato é uma resposta inflamatória do tecido vulvar a agentes que podem ser localmente irritantes ou indutores de sensibilidade no contato. A reação local a um fármaco sistemicamente administrado é chamada de dermatite medicamentosa.

OBESIDADE

A acantose nigricans é uma lesão hiperpigmentada associada com a obesidade e é caracterizada por hipertrofia papilomatosa. Embora geralmente benigna, ela pode estar associada com um adenocarcinoma subjacente. A pseudoacantose nigricans é um processo benigno que pode aparecer sobre a pele da vulva e parte interna das coxas em mulheres obesas e com pigmentação escurecida. A intolerância à glicose, a resistência à insulina, a anovulação crônica e os distúrbios de androgênio podem estar associados.

O intertrigo é uma reação inflamatória envolvendo as pregas genitocrurais ou a pele sob o púbis abdominal. Comum em indivíduos obesos, ele resulta da umidade persistente das superfícies da pele. Uma infecção bacteriana ou fúngica superficial pode estar concomitante. A área pode ser eritematosa ou branca proveniente da maceração. A manutenção da área seca com o uso de roupas íntimas de algodão absorvente e limpeza com talco de amido pode ser útil.

DIABETES MELITO

O diabetes melito é a doença sistêmica mais comumente associada com o prurido vulvar crônico. A vulvite diabética é causada pela candidíase vulvovaginal crônica. O diagnóstico de diabetes deve ser considerado em qualquer paciente que não responder satisfatoriamente ao tratamento com antifúngicos ou que teve infecções fúngicas recorrentes. Tais pacientes devem se submeter ao teste de tolerância de glicose. Nos raros casos de diabetes melito de longa duração, a neuropatia associada pode se apresentar como prurido vulvar ou ardência. No diabetes não controlado, o epitélio vulvar muitas vezes sofre liquenificação e infecção bacteriana secundária. Ocasionalmente, abscessos vulvares, abscessos subcutâneos crônicos e formação de fistulas desenvolvem-se a partir da infecção bacteriana. O tratamento deve incluir controle do diabetes subjacente e terapia específica para a infecção bacteriana ou fúngica. A terapia antifúngica supressiva usando fluconazol deve ser iniciada em pacientes diabéticas com candidíase vulvovaginal recorrente.

A fascíte necrosante se apresenta mais comumente nos diabéticos. Ela é uma infecção polimicrobiana incomum, aguda, de rápida disseminação, por vezes fatal da fáscia superficial e fáscia subcutânea. Ela pode aparecer após um procedimento cirúrgico

ou após um trauma menor. Ela se apresenta como uma região extremamente dolorosa, sensível, edematosa e endurecida com necrose central e eritema purpúrico- periférico. O tratamento requer incisão e debridamento do tecido envolvido e antibióticos de espectro amplo.

INFESTAÇÕES DA VULVA

PEDICULOSE DO PÚBIS

► Patogênese

O piolho (*Phthirus pubis*) é transmitido por meio do contato sexual ou do compartilhamento de roupas de cama ou roupas infectadas. Os ovos da lêndeia são depositados na base da haste capilar próxima da pele. Os ovos chocam em 7-9 dias e o piolho deve atacar a pele do hospedeiro para sobreviver. O resultado é uma coceira púbica e anogenital intensa.

► Achados clínicos

Insetos miúdos marrom-claro e seus ovos podem ser observados presos às hastes capilares terminais.

► Tratamento

O tratamento consiste em creme de permetrina, 1%, xampu de lindano, 1%, ou piretrina com butóxido de piperonila. O lindano não é recomendado para gestantes ou lactantes ou para crianças com menos de 2 anos. É importante tratar todos os contatos e esterilizar as roupas que estiveram em contato com a área infestada.

ESCABIOSE

► Patogênese

O *Sarcoptes scabiei* causa coceira intratável e escoriação (ver Quadro 39-3 para definição) das superfícies cutâneas na proximidade das fendas cutâneas miúdas nas quais os parasitas depositam os ovos. O parasita é transmitido, muitas vezes diretamente, de indivíduos infectados.

► Tratamento

A paciente deve tomar um banho de espuma quente, esfregando por completo as fendas e áreas encrostadas. O tratamento consiste em aplicação de creme de permetrina (5%) em todo o corpo do pescoço para baixo, com atenção particular às mãos, punhos, axilas, mamas e região anogenital. O creme deve ser removido após 8-14 horas. De maneira alternativa, lindano (1%) em loção ou creme pode ser aplicado em uma fina camada em todas as áreas do corpo e lavado após 8 horas. Todas as roupas ou roupas de cama potencialmente infectadas devem ser lavadas ou limpas a seco. Todas as pessoas que estiveram em contato devem ser tratadas como descrito para prevenir uma nova infecção. A terapia deve ser repetida em 10-14 dias se novas lesões se desenvolverem.

ENTEROBÍASE (NEMÁTODOS, OXIÚROS)

Achados clínicos

A infecção por *Enterobius vermicularis* é comum nas crianças. Os sintomas são coceira perineal noturna e escoriação perianal. O diagnóstico consiste em aplicar fita de celulose adesiva na região anal, prender a fita em uma lâmina de vidro e examinar no microscópio procurando por ovos.

Tratamento

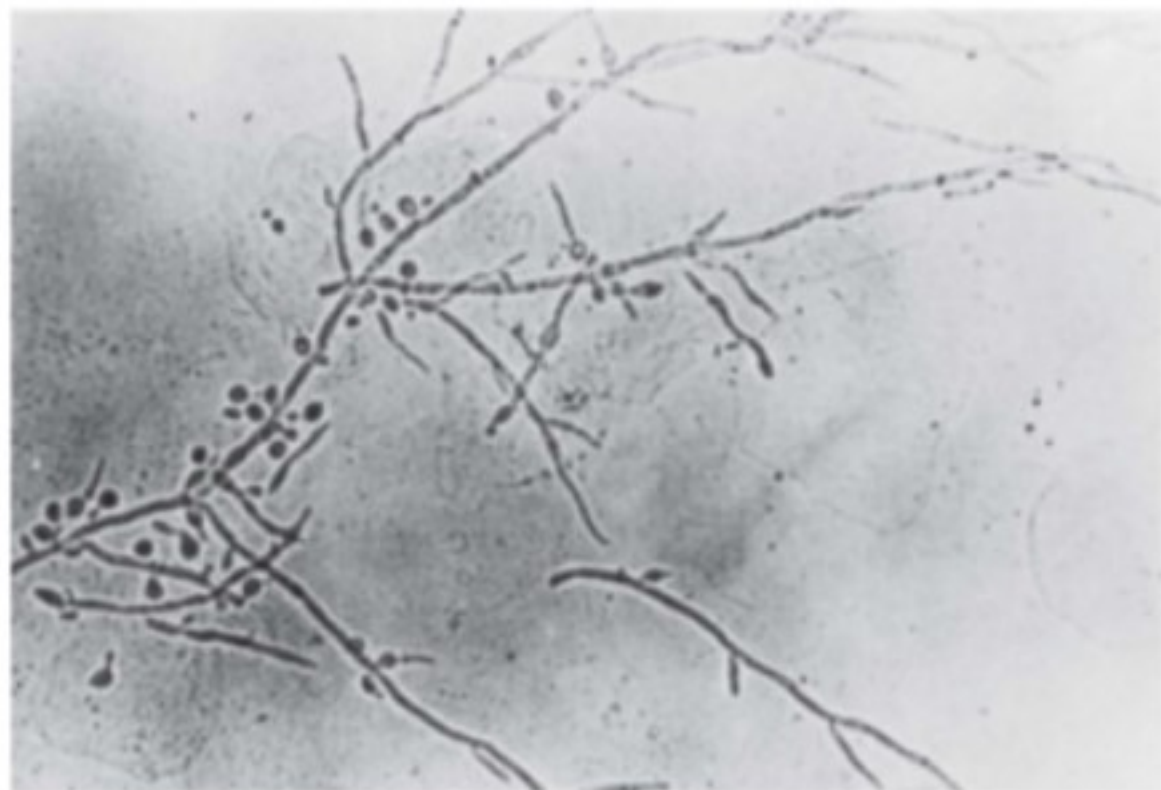
As pacientes devem lavar suas mãos e esfregar as unhas após a defecação. As roupas de baixo devem ser fervidas. A aplicação de pomada de mercúrio com amônia na região perianal duas vezes ao dia alivia a coceira. Os nemátodos sucumbem ao tratamento sistêmico com pamoato de pirantel, mebendazol ou pamoato de pirvinio.

INFECÇÕES MICÓTICAS DA VULVA

DERMATITE FÚNGICA (DERMATOFITOSE)

Achados clínicos

A tínea crural é uma infecção fúngica superficial da área genitocrural que é mais comum nos homens que nas mulheres. Os portadores mais comuns são o *Trichophyton mentagrophytes* e o *Trichophyton rubrum*. As lesões iniciais estão geralmente localizadas na parte interna da coxa superior e são áreas bem-circunscritas, eritematosas, secas, escamosas que coalescem. A coceira causa liquenificação e uma aparência grosseira similar à neurodermatite. O diagnóstico depende do exame microscópico (igual a *Candida*) (Fig. 39-5). A cultura do meio de Sabouraud confirma o diagnóstico.



▲ Fig. 39-5 Preparação de hidróxido de potássio mostrando *Candida albicans* ramificada e germinante.

Tratamento

O tratamento com haloprogina, 1%, tolnaftato ou um agente similar é efetivo. A aplicação duas vezes ao dia de preparação de imidazol tópico durante 2-3 semanas é também altamente eficaz.

A tínea versicolor geralmente envolve a pele do tronco, embora a pele vulvar seja ocasionalmente envolvida. As lesões são em geral múltiplas e podem ter uma aparência vermelha, marrom ou amarelada. O diagnóstico é o mesmo de outras infecções fúngicas. O tratamento com sulfeto de selênio, em suspensão, por 5-7 dias, é geralmente efetivo, assim como são as preparações de imidazol tópico aplicadas durante 4 semanas. O cetocozol tem sido utilizado em casos recalcitrantes.

CELULITE PROFUNDA CAUSADA POR FUNGO

A blastomicose e a actinomicose são exemplos de micoses profundas que geralmente afetam órgãos internos, mas também podem envolver a pele. O envolvimento do epitélio vulvar nestas doenças é raro nos Estados Unidos. O diagnóstico é geralmente por exclusão laboratorial das doenças granulomatosas sexualmente transmissíveis, tuberculose e outras causas de infecção crônica. O tratamento da blastomicose com anfotericina B ou hidroxiestilbamidina não é muito efetivo. A penicilina trata com sucesso, na maioria dos casos, da actinomicose.

OUTRAS INFECÇÕES DA VULVA

IMPETIGO

O impetigo é causado pelo *Staphylococcus aureus* hemolítico ou por estreptococos. A doença autoinoculável se dissemina rapidamente por todo o corpo, também para a vulva. As vesículas de parede fina e bolhosas que se desenvolvem demonstram bordas avermelhadas e superfícies encrostadas após a ruptura. A doença é comum nas crianças, em particular no rosto, nas mãos e na vulva.

A paciente deve ser isolada, e as bolhas incisadas ou crostas, assepticamente removidas. A neomicina ou bacitracina deve ser aplicada de modo tópico duas vezes ao dia durante 1 semana. O banho com sabonete antibacteriano é recomendado.

FURUNCULOSE

A foliculite vulvar é causada por uma infecção estreptocócica dos folículos capilares. A furunculose ocorre se a infecção se alastrar para os tecidos perifoliculares, produzindo celulite localizada. Algumas lesões foliculares são palpáveis como nódulos subcutâneos sensíveis que se resolvem sem supuração. Um furúnculo começa como um nódulo subcutâneo duro, sensível, que se rompe através da pele, deixando sangue e material purulento. Após a expulsão de um núcleo do tecido necrótico, a lesão cicatriza. Novos furúnculos podem aparecer esporadicamente com o tempo.

As aplicações de loções antibióticas tópicas tratam efetivamente de infecções menores. As infecções profundas podem ser tratadas com compressas mornas, seguidas por incisão e drenagem das pústulas. Os antibióticos sistêmicos apropriados são necessários quando a furunculose extensa está presente.

ERISPELA

A erisipela é uma lesão eritematosa da pele de rápida disseminação causada pela invasão dos linfáticos superficiais pelo estreptococo β -hemolítico. A erisipela da vulva é extremamente rara e é mais comumente observada após um trauma na vulva ou um procedimento cirúrgico. Os sintomas sistêmicos de tremores, febre e mal-estar associados com a vulvite eritematosa devem levantar a suspeita desta infecção. As vesículas e bolhas podem aparecer e estrias eritematosas levando aos linfonodos regionais são típicas.

O tratamento consiste em penicilina sistêmica (preferencialmente parenteral) ou grandes doses de tetraciclina por via oral.

HIDRADENITE SUPURATIVA

A hidradenite supurativa é um processo refratário das glândulas sudoríparas apócrinas, geralmente associada com estafilococos ou estreptococos. O espessamento do material de secreção e a infecção secundária ocluem os ductos destas glândulas. Os nódulos subcutâneos pruríticos múltiplos aparecem e por fim se desenvolvem em abscessos e então rompem. O processo geralmente envolve a pele e toda a vulva, resultando em abscessos múltiplos e drenagem crônica subsequente dos seios e cicatrizes. O tratamento no estágio inicial consiste em drenagem e administração de antibióticos baseada no teste de sensibilidade do organismo. A terapia de longo prazo com isotretinoína pode ser considerada. A terapia antiandrogênio com acetato de ciproterona ou etinilestradiol é um tratamento alternativo eficaz. Quando a infecção crônica grave não responde à terapia medicamentosa, a pele e os tecidos subcutâneos envolvidos, até a fáscia profunda, devem ser removidos. A área geralmente não irá cicatrizar após um fechamento primário. A ferida pode, portanto, ser deixada aberta e ser permitido que cicatrize por segunda intenção, ou um enxerto de pele de espessura parcial pode ser colocado. O carcinoma de célula escamosa raramente está associado com a hidradenite supurativa.

DOENÇA VESTIBULAR

SÍNDROME DA DOR VULVAR

A dor vulvar na ausência de achados físicos visíveis relevantes é chamada de **vulvodínia** (Quadro 39-9). As mulheres que sofrem de vulvodínia descrevem os seguintes sintomas: ardência, escoriação, irritação, secura e hiperpatia (dor provocada pelo leve toque). Aproximadamente 16% da população feminina já sofreu, em algum momento, de vulvodínia. A ISSVD classificou a vulvodínia por vulvodínia localizada (provocada ou não provocada) e

Quadro 39-9 Terminologia da dor vulvar (ISSVD 2003)

- | |
|--|
| <p>A. Dor vulvar relacionada a um distúrbio específico</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infeciosa (p.ex., candidíase, herpes) 2. Inflamatória (p.ex., liquen plano, distúrbios imunobolhosos) 3. Neoplásica (p.ex., doença de Paget, carcinoma de célula escamosa) 4. Neurológica (p.ex., neuralgia herpética, compressão do nervo espinal) |
| <p>B. Vulvodínia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Generalizada <ol style="list-style-type: none"> a. Provocada (sexual, não sexual, ambas) b. Não provocada c. Mista (provocada e não provocada) 2. Localizada (vestibulodínia, clitorodínia, hemivulvodínia) <ol style="list-style-type: none"> a. Provocada (sexual, não sexual, ambas) b. Não provocada c. Mista (provocada e não provocada) |

vulvodínia generalizada (provocada ou não provocada) (Quadro 39-9).

VULVODÍNIA PROVOCADA LOCALIZADA OU VESTIBULODÍNIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Afeta em sua maioria mulheres jovens: 20-30 anos de idade.
- ▶ Dor no introito na entrada vestibular ou vaginal (dispareunia de entrada).
- ▶ Sensibilidade vestibular — pressão a partir de um aplicador com ponta de algodão no vestíbulo reproduz a dor.
- ▶ O eritema raramente é observado. Não existem outras lesões.

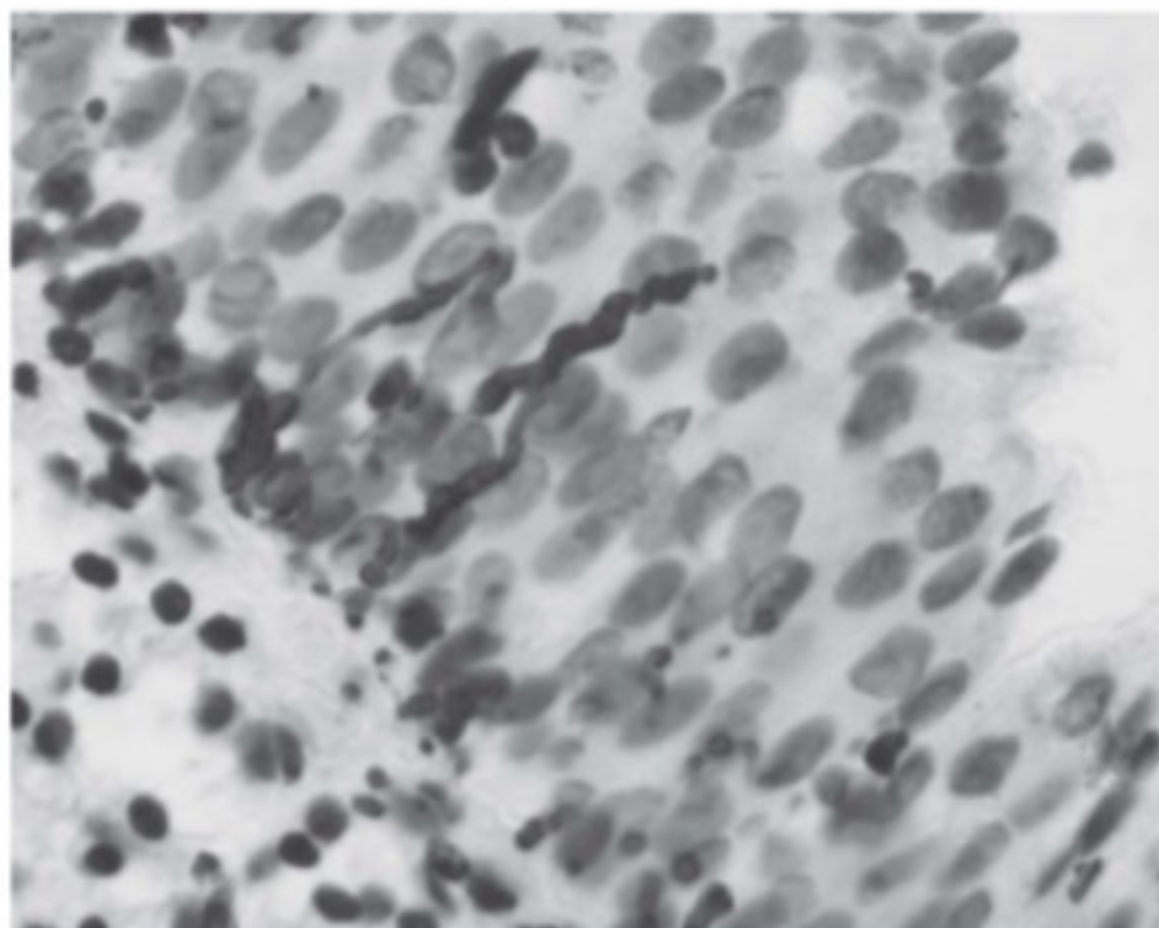
▶ Patogênese

A vulvodínia provocada localizada, ou vestibulodínia provocada (VDP), foi anteriormente conhecida como vestibulite vulvar e clitorodínia. O vestíbulo é o epitélio escamoso não ceratinizado da vulva entre os pequenos lábios. A linha de "Hart" é o perímetro externo incluindo o hímen (Fig. 39-6). No vestíbulo vulvar da VDP, foram detectados a proliferação de mastócitos, hiperinervação (Fig. 39-7), a diminuição da atividade da célula *natural killer* e o aumento da atividade de heparanase. A inflamação do vestíbulo está relacionada com a proliferação e desgranulação de mastócitos e a hiperinervação, que agem reciprocamente e por fim aumentam a inflamação local. Os mastócitos secretam mediadores, como o fator de crescimento neural (FCN), histamina e serotonina, que foram



▲ **Figura 39-6** A linha de Hart é o parâmetro externo do vestíbulo.

considerados sensibilizadores e indutores da proliferação de fibras nervosas aferentes C. Estas fibras nervosas liberam neuropeptídeos, incluindo FCN, que aumentam a proliferação e desgranulação dos mastócitos, causando hiperestesia e aumento da resposta inflamatória. Embora os mastócitos sejam ativados pela inflamação, eles próprios aumentam a inflamação. Isto, por sua vez, aumenta a densidade das fibras nervosas, levando à ativação adicional de mastócitos e contribuindo para a inflamação. Deste modo, a hiperinervação inflamatória e a inflamação neurogênica desempenham papéis significativos nos ciclos, resultando em dor vulvar crônica.



▲ **Figura 39-7** Hiperinervação do epitélio vestibular. Coloração por PGP, 9, 13.

► Prevenção

Não existem no momento medidas profiláticas.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

São apenas necessários dois critérios clínicos para o diagnóstico: (1) dor no introito no vestíbulo ou entrada vaginal (dispareunia de entrada), (2) sensibilidade vestibular — pressão proveniente de um aplicador com ponta de algodão no vestíbulo, que reproduz a dor. Originalmente, um terceiro critério, eritema vestibular, foi usado por Friedrich. Contudo, o eritema raramente é observado na VPL. A biópsia não é requerida para o diagnóstico da VPL.

Esta condição pode afetar mulheres de todas as idades, mas principalmente aquelas entre 20 e 30 anos de idade que se queixam de dispareunia do introito (dor forte ou ardência na penetração vaginal por seu parceiro). Contudo, algumas mulheres, devido à timidez ou desespero, se queixam de corrimento vaginal persistente. A pista para o diagnóstico nestes casos pode ser sensibilidade extrema ao exame pélvico bimanual e expressão de temor na inserção do espéculo. A mulher deve ser questionada sobre os vários fatores que podem estar associados com a vestibulodinia: cirurgia anterior no vestíbulo (i.e., episiotomia, cirurgia vaginal, tratamento por *laser* de CO₂), infecções prévias (p.ex., HPV, herpes, *Candida*) e distúrbios urológicos associados, principalmente cistite intersticial. A cistite intersticial e a vestibulodinia têm patogêneses similares, incluindo aumento na contagem de mastócitos no tecido subepitelial.

B. Diferentes apresentações clínicas da vestibulodinia

- Primária (dor desde a primeira tentativa de relação sexual) ou secundária (a dor é sentida após um período inicial de relação sexual sem dores).
- Pura (sem vulvovaginite concomitante) ou complicada (com vulvovaginite recorrente).
- Com ou sem dor vulvar contínua.

► Diagnóstico diferencial

O vaginismo é uma contração involuntária dos músculos no introito. Ele é geralmente secundário à vestibulodinia, mas, em muitos casos, é erroneamente o único diagnóstico recebido por uma paciente com dispareunia. A vulvovaginite deve ser excluída. O pH vaginal e o exame microscópico das secreções vaginais com KOH e solução salina normal são efetivos para a avaliação de vaginite. As mudanças acetobranças com aplicação de ácido acético, 5%, bem como quaisquer lesões distintas, devem sofrer biópsia para avaliar uma dermatose subjacente, infecção ou processo neoplásico. Outras causas de sensibilidade vestibular devem ser avaliadas (Quadro 39-9).

► Complicações

A dispareunia intratável pode ter um efeito nocivo sobre as relações íntimas. A depressão secundária é comum.

► Tratamento

Algumas mulheres, após consultarem uma série de médicos, administram medicações antifúngicas ou antibacterianas por longos períodos, sem sucesso. Frustradas, elas ficam apreensivas por uma suposta falha no tratamento adicional. A implementação do seguinte plano de tratamento de 3 níveis é, portanto, sugerida. Iniciando com simples, este plano deve ser reavaliado a cada três meses.

1. Os três meses iniciais devem se focar na fisioterapia do soalho pélvico com *biofeedback*. A paciente deve manter a higiene vulvar, incluindo o uso de roupas de baixo de algodão, secar a pele e evitar roupas apertadas e agentes irritantes. A aplicação tópica de creme de lidocaína, 5% uma vez ao dia, e de óleos sedativos, como óleo de castanha-do-pará ou óleo da árvore de chá, duas vezes ao dia, é recomendada. Nas mulheres com uma vagina insatisfatoriamente estrogenizada devido à menopausa ou ao consumo de pílulas para controle da natalidade, uma aplicação diária de preparação estrogênica tópica pode ser efetiva. Uma alimentação baixa em oxalato com suplementação diária de citrato de cálcio pode aliviar os sintomas diminuindo a concentração de cristal de oxalato urinário que irrita o vestibulo vulvar.
2. Se, após três meses, a condição não melhorar, o tratamento oral com amitriptilina, um antidepressivo tricíclico (Elatrolet), 10-75 mg diárias, pregabalina ou gabapentina, pode ser iniciado durante três meses.
3. Para mulheres que continuam a se queixar de dispareunia severa após estes dois períodos, a terapia cirúrgica por vestibulectomia vulvar (Fig. 39-8) com avanço vaginal é o tratamento mais efetivo. O avanço vaginal cobre o defeito tecidual e coloca a junção mucosa-pele, que pode ser sensível, fora do introito. A soma combinada das respostas parciais e completas à cirurgia de 38 estudos de tratamento cirúrgico é de 89%. Uma alta proporção, 93%, de mulheres que se submeteram à vestibulectomia, expressou satisfação com a cirurgia, afirmando que elas a recomendariam para outra mulher que sofresse de sintomas similares.

Os tratamentos que foram propostos no passado, mas abandonados devido à falta de eficácia, incluem injeção de interferon intralesional ou sistêmica para tratar de um possível HPV, injeções nos pontos-gatilhos com anestésicos injetáveis de longa ação ou esteroides e vaporização a *laser* de CO₂.

As novas terapias que estão atualmente sendo avaliadas incluem injeções de toxina botulínica, aplicação tópica de nitroglicerina ou nifedipina para tratar do espasmo muscular vaginal como a fonte da vulvodínia e aplicação tópica de amitriptilina, antidepressivo tricíclico.

► Prognóstico

Os tratamentos disponíveis curam até dois terços das pacientes afetadas. Nos casos recalcitrantes, as mulheres continuam a sofrer de dispareunia, mesmo subsequente à cirurgia. Para estas, o encaminhamento a um centro de tratamento da dor pode ser uma opção.



▲ **Figura 39-8** O esboço da vestibulectomia para a vulvodínia provocada localizada.

VULVODÍNIA NÃO PROVOCADA GENERALIZADA

A etiologia desta condição é desconhecida. A dor envolve uma área de superfície maior do que a da vulvodínia provocada localizada. A paciente normalmente se encontra por volta dos 60 anos e sofre de hipertensão, às vezes recebendo vários tratamentos. A dor ou ardência é geralmente constante, algumas vezes com períodos de alívio e rubor. Para o diagnóstico definitivo, as seguintes condições devem ser excluídas: vulvodínia provocada localizada, infecções e dermatoses, compressão do nervo pudendo, lesão do nervo pudendo devido ao parto, dor referida de um disco rompido, vírus neuropáticos como o herpes simples ou varicela-zóster e doença neurológica como a esclerose múltipla. Um teste para alodínia e hiperalgesia usando *swabs* de ponta de algodão é geralmente negativo. Portanto, o diagnóstico desta dor neuropática é feito por exclusão.

O tratamento mais efetivo para a vulvodínia não provocada generalizada é por antidepressivos tricíclicos, principalmente a amitriptilina (Elatrolet), 10-75 mg diárias. O alívio inicial é esperado após algumas semanas. Neste tempo, anestésicos locais tópicos podem ser aplicados. A paciente deve ser aconselhada a eliminar agentes irritantes. Se os sintomas não forem aliviados após 3 meses, o início de anticonvulsivos como a gabapentina deve ser considerado. Se a paciente rejeitar tal tratamento, o passo seguinte é o encaminhamento a uma clínica para a dor, onde o bloqueio epidural, outros bloqueios regionais, ou narcóticos podem ser usados.

American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin Number 93, 2008. Diagnosis and management of vulvar skin disorders. *Obstet Gynecol* 2008;111:1243-1253. PMID: 18448767.
Bornstein J, Cohen V, Zarfati D, Sela S, Ophir E. Involvement of heparanase in the pathogenesis of localized vulvodynia. *J Gynecol Pathol* 2008;27:136-141. PMID: 18156988.

Bornstein J, Goldshmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol Invest* 2004;58:171-178. PMID: 15249746.

Edwards L. New concepts in vulvodynia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:S24-S30. PMID: 14532900.

Goldstein AT, Klingman D, Christopher K, Johnson C, Marinoff SC. Surgical treatment of vulvar vestibulitis syndrome outcome assessment derived from a postoperative questionnaire. *J Sex Med* 2006;3:923-931. PMID: 16942537.

Gunter J. Vulvodynia: New thoughts on a devastating condition. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:812-819. PMID: 18005458.

Moyal-Barracco M, Lynch PJ. 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodynia: A historical perspective. *J Reprod Med* 2004;49:772-777. PMID: 15568398.

Nyirjesy P. Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:637-652. PMID: 18954756.

DISTÚRBIOS VAGINAIS

VAGINITE

CANDIDÍASE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Prurido vulvar intenso.
- ▶ Corrimento vaginal esbranquiçado.
- ▶ Eritema vulvar.
- ▶ Filamentos e esporos na secreção vaginal podem ser observados em solução salina ("preparações a fresco") e preparações de KOH.
- ▶ O padrão-ouro para o diagnóstico é uma cultura vaginal.

▶ Patogênese

Aproximadamente 75% das mulheres sofrem um episódio de candidíase vulvovaginal durante sua vida. A *Candida albicans*, a espécie de *Candida* mais comum, causa vulvovaginite sintomática em aproximadamente 90% dos casos. A *C. albicans* frequentemente habita a boca, a garganta, o intestino grosso e a vagina. A infecção clínica é dependente do considerável crescimento e da colonização e pode estar associada com um distúrbio sistêmico (diabetes melito, HIV, obesidade), gravidez, medicação (antibióticos, corticosteroides, contraceptivos orais) a debilidade crônica.

▶ Prevenção

Roupas de baixo não absorventes devem ser evitadas. As áreas da vulva e da vagina devem ser mantidas secas. O controle de

qualquer doença metabólica subjacente, em especial o diabetes, pode prevenir o crescimento da cândida. Mesmo quando não houver presença de diabetes, uma dieta baixa em açúcares é recomendada, na medida em que a glicose em um corrimento vaginal pode promover o crescimento do fungo. Medicamentos complicadores, em especial antibióticos, estrogênio ou contraceptivos orais, devem ser, se possível, interrompidos. Alguns especialistas recomendam a administração de uma dose profilática de uma medicação antifúngica simultânea a cada administração de antibióticos.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A candidíase vulvovaginal se apresenta com intenso prurido vulvar; uma secreção vaginal branca, caseosa e eritema vulvar. A sensação de ardência pode seguir-se à micção, particularmente se houver escoriações da pele, proveniente da coceira. O envolvimento disseminado da pele adjacente para os lábios pode sugerir uma doença sistêmica subjacente. Os pequenos lábios podem estar eritematosos e edematosos.

B. Avaliação da preparação à fresco

O diagnóstico é baseado em um pH vaginal normal $\leq 4,5$ e uma avaliação microscópica das secreções vaginais em uma preparação de solução de salina (preparação a fresco) misturada com solução de KOH 10%. A identificação da *C. albicans* requer detecções de formas filamentosas (pseudohifas) do organismo (Fig. 39-5). Os esporos podem estar também presentes, mas a presença de esporos isolados pode indicar uma infecção por *Candida glabrata*. O padrão-ouro para o diagnóstico é a cultura vaginal.

▶ Diagnóstico diferencial

O herpes genital e a vulvodínia provocada localizada devem ser incluídos no diagnóstico diferencial. Outras causas de corrimento vaginal são abordadas posteriormente neste capítulo.

▶ Complicações

As complicações incluem uma entidade chamada de candidíase vulvovaginal complicada, descrita no Quadro 39-10.

▶ Tratamento

O atual tratamento medicamentoso de infecção por cândida é com imidazóis, agentes fungicidas que interferem com a produção de esterol da parede celular (Quadro 39-11). Estes estão disponíveis como pomadas tópicas, supositórios vaginais e agentes orais. A aplicação de um esteroide tópico pode ser benéfica para a paciente com coceira vulvar severa ou edema. Na avaliação da paciente com vulvovaginite por cândida complicada, subjacentes de predisposição à doença devem ser abordados. Além disso, culturas da vagina devem ser obtidas para identificar cepas resistentes. A *C. glabrata* e a *Candida tropicalis*, que

Quadro 39-10 Classificação da candidíase vulvovaginal (CVV)

CVV não complicada	CVV complicada
CVV não complicada ou infrequente	CVV recorrente
CVV de leve à moderada	CVV grave
Probabilidade de ser <i>Candida albicans</i>	Candidíase não <i>albicans</i>
Mulheres não imunocomprometidas	Imunossupressão, ou aquelas que estão grávidas

são detectadas com uma frequência crescente, necessitam de períodos prolongados de tratamento.

Os esquemas de tratamento para a vulvovaginite por cândida complicada incluem prolongamento da terapia antifúngica por pelo menos 2 semanas, consistente com o ciclo de vida do fungo; automedicação por 3-5 dias na primeira evidência dos sintomas e tratamento profilático por vários dias antes da menstruação ou durante a terapia por antibióticos. A administração oral de

fluconazol, 150 mg semanais durante 6 meses, ou itraconazol, 100 mg diárias durante 6 meses, pode reduzir a frequência de recorrência para 10% durante a terapia de manutenção. A função hepática deve ser monitorada durante a terapia oral prolongada. O tratamento do parceiro pode ser considerado em casos de balanite sintomática. Violeta de genciana, 1%, um corante de anilina, tem demonstrado efetividade contra *C. albicans* e *C. glabrata* quando espalhada sobre as superfícies vaginais uma vez por semana. Um composto de ácido bórico, 600 mg em forma de supositório, administrado diariamente durante 6 semanas, também é um efetivo tratamento para a candidíase e infestação de fungos. Polienos, como a nistatina, que não é absorvida no trato gastrointestinal, podem ser ingeridos oralmente para reduzir a colonização intestinal. A flucitosina pode ser administrada em casos resistentes.

► Prognóstico

A doença recorrente pode resultar da duração insuficiente da terapia, de nova contaminação ou de cepas resistentes. Infelizmente, em 57% das pacientes, as recorrências se apresentam em 6 meses de interrupção do tratamento profilático.

VAGINOSE BACTERIANA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Secreção vaginal homogênea
- Odor de amina (ranço, de peixe) quando a solução de hidróxido de potássio é adicionada às secreções vaginais (comumente chamado de "whiff test")
- Presença de *clue cells* (mais de 20% das células epiteliais) na microscopia (Fig. 39-9)
- pH vaginal de > 4,5
- Diminuição nos lactobacilos, pequenos bastonetes de Gram variado ou bastonetes curvados de Gram variado no esfregaço com coloração de Gram

► Patogênese

A vaginose bacteriana (VB), previamente referida como vaginite por *Gardnerella*, vaginite por *Haemophilus* ou vaginite não específica, é a causa mais comum de infecção bacteriana sintomática em mulheres com idade reprodutiva em diversos países. Esta condição é caracterizada por uma alteração na flora vaginal normal. A concentração de lactobacilo produtor de peróxido de hidrogênio diminui e há um crescimento excessivo de *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., bastonetes de Gram negativo anaeróbios (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp.) e *Peptostreptococcus* spp. Há controvérsia a respeito da vaginose bacteriana ser uma verdadeira doença sexualmente transmissível, embora mulheres que não são sexualmente ativas raramente sejam afetadas.

Quadro 39-11 Medicações de imidazóis usadas no tratamento de candidíase vulvovaginal não complicada

Esquemas recomendados
Agentes intravaginais
Creme de butoconazol, 2%, 5 g intravaginal durante 3 dias*
Creme de butoconazol, 2%, 5 g (butoconazol, 1 liberação prolongada), aplicação intravaginal única
Creme de clotrimazol, 1%, 5 g, intravaginal durante 7-14 dias*
Comprimido de clotrimazol, 100 mg durante 7 dias
Comprimido de clotrimazol vaginal, 100 mg, 2 comprimidos durante 3 dias
Creme de miconazol, 2%, 5 g intravaginal durante 7 dias*
Supositório vaginal de miconazol, 100 mg, 1 supositório durante 7 dias*
Supositório vaginal de miconazol, 200 mg, 1 supositório durante 3 dias*
Supositório vaginal de miconazol, 1.200 mg, 1 supositório durante 1 dia*
Comprimido vaginal de nistatina, 100.000 unidades, 1 comprimido durante 14 dias
Pomada de tioconazol, 6,5%, 5 g intravaginal em aplicação única*
Creme de terconazol, 0,4%, 5 g intravaginal durante 7 dias
Creme de terconazol, 0,8%, 5 g intravaginal durante 3 dias
Supositório vaginal de terconazol, 80 mg, 1 supositório durante 3 dias
Agente oral
Fluconazol, comprimido oral de 150 mg, 1 comprimido em dose única

*Preparações sem receita médica.

► Prevenção

A manutenção do pH vaginal em uma variação normal previne recorrências. O benefício potencial de supositórios intravaginais de lactobacilos na restauração da flora normal e da ducha vaginal acidificada está sendo estudado.

► Achados clínicos

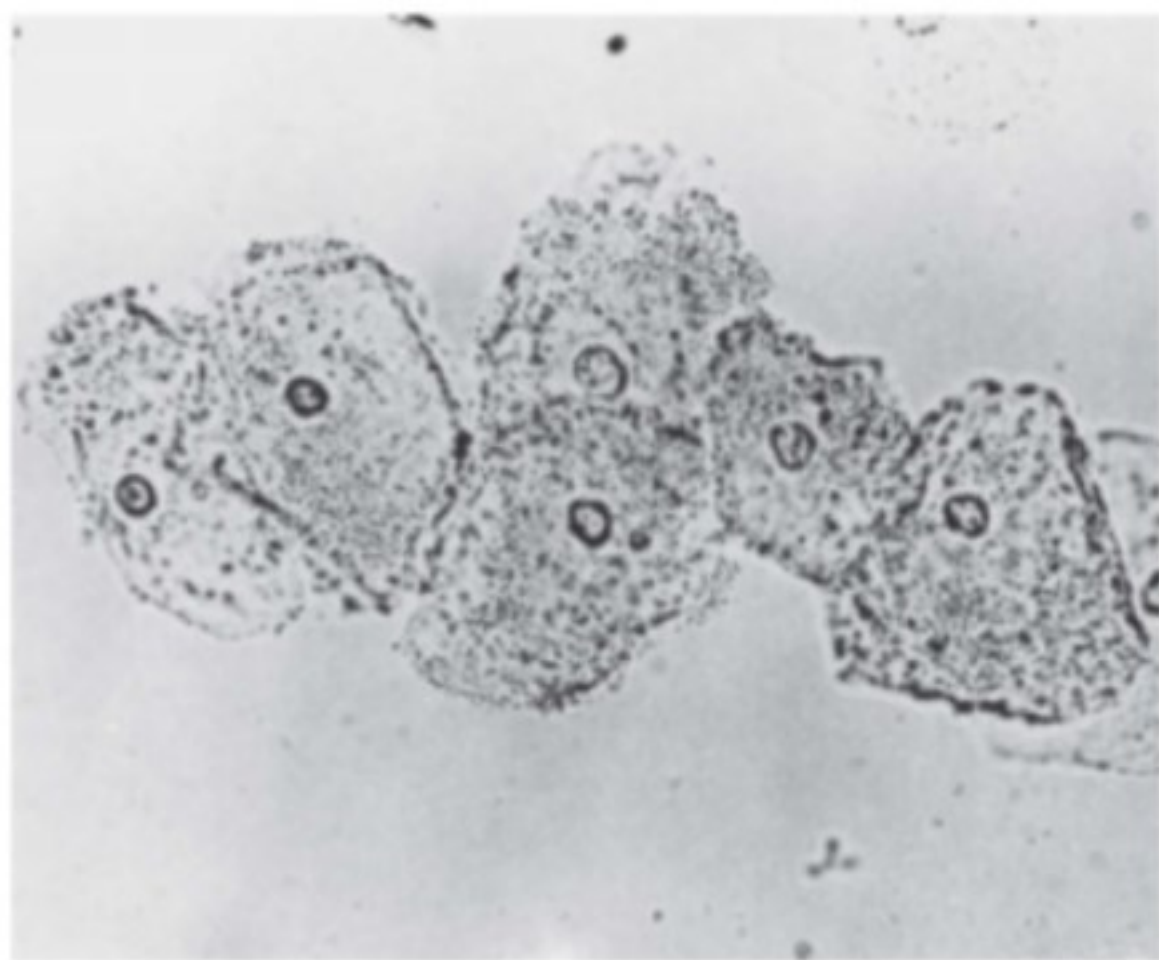
A. Sinais e sintomas

A vaginose bacteriana se apresenta como um corrimento vaginal “ranço de peixe”, que é mais observável após a relação sexual sem proteção, devido ao aumento no pH causado pela ejaculação. A paciente se queixa de um corrimento leitoso, homogêneo, fétido, geralmente não irritante. O termo **vaginose**, em vez de **vaginite**, é usado devido à ausência de inflamação da mucosa vaginal, que também se apresenta nas infecções por cândida.

B. Escalas de diagnóstico

Duas escalas de diagnóstico são usadas com frequência para diagnosticar a vaginose: os critérios de Amsel e o escore de Nugent. De acordo com os critérios de Amsel, que estabelece o diagnóstico preciso da vaginose bacteriana em 90% das mulheres afetadas, 3 dos 4 seguintes critérios devem ser satisfeitos:

1. Corrimento vaginal homogêneo (cor e quantidade podem variar).
2. Odor de amina (ranço de peixe) quando a solução de hidróxido de potássio é adicionada às secreções vaginais (*teste de whiff*).
3. Presença de clue cells (> 20% das células epiteliais) na microscopia. As clue cells são identificadas como numerosas células epiteliais pontilhadas ou granuladas (Fig. 39-9). Esta aparência é causada pela aderência de organismos *G vaginalis* nas bordas das células epiteliais vaginais.



▲ **Figura 39-9** Vaginose bacteriana. Exame citológico a fresco com solução salina mostrando as clue cells. Observe a ausência das células inflamatórias.

4. pH vaginal de > 4,5.

O escore de Nugent é um sistema de escore de coloração de Gram que fornece um diagnóstico mais sensível (93%) e específico (70%) do que o exame citológico a fresco. O escore é calculado avaliando-se a presença do seguinte:

1. Grandes bastonetes Gram-positivo (morfotipos de lactobacilo; diminuição no lactobacilo; escore de 0-4).
2. Pequenos bastonetes de Gram variável (morfotipos de *G vaginalis*, escore de 0-4).
3. Bastonetes de Gram variável curvados (*Mobiluncus* spp. morfotipos, escore de 0-2).

O escore total varia de 0 a 10. Um escore de 7-10 é consistente com a vaginose bacteriana.

C. Outros testes diagnósticos

Uma cultura do *G vaginalis* não é recomendada como ferramenta diagnóstica devido à baixa especificidade. Os testes de Papanicolaou cervicais têm sensibilidade baixa. Contudo, um teste com base em sonda de DNA pode ser clinicamente útil. Outros testes comercialmente disponíveis para o diagnóstico de VB incluem um teste em cartão para a detecção de pH elevado e trimetilamina e prolina aminopeptidase. O uso doméstico de tampões higiênicos VI-Sense tem recentemente demonstrado efetividade na detecção inicial de VB e de suas recorrências após o tratamento medicamentoso.

► Diagnóstico diferencial

Cervicite e neoplasia cervical devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da vaginose bacteriana.

► Complicações

Registrou-se que a VB aumenta o risco do parto pré-termo. Não se sabe ao certo se o tratamento com metronidazol das mulheres grávidas assintomáticas reduz as taxas de parto pré-termo e desfechos adversos da gravidez. Nas mulheres não grávidas, a VB está associada com celulite da cúpula vaginal após a histerectomia, infecção após aborto e doença inflamatória pélvica.

► Tratamento

O tratamento deve ser administrado a pacientes sintomáticas e considerado em pacientes assintomáticas. Existem vários esquemas de tratamento (Quadro 39-12). É importante que a administração intravaginal de clindamicina a base de óleo reduz a efetividade dos preservativos masculinos e do diafragma. Para as gestantes, metronidazol 250 mg por via oral 3 vezes ao dia é recomendado durante 7 dias, ou, alternativamente, clindamicina 300 mg por via oral duas vezes por dia durante 7 dias. Não há evidência que sustente o uso de agentes tópicos durante a gravidez. As estratégias de manejo para a vaginose recorrente incluem uso de preservativos, períodos de tratamento mais longos, terapia de manutenção profilática, aplicação oral ou vaginal de iogurte contendo lactobacilos acidófilos, planteio intravaginal de outros lactobacilos

Quadro 39-12 Tratamento da vaginose bacteriana

Metronidazol 500 mg por via oral duas vezes ao dia durante 7 dias.

Gel de metronidazol 0,75%, 1 aplicação completa (5 g), intravaginal, uma vez ao dia durante 5 dias.

Creme de clindamicina 2%, 1 aplicação completa (5 g), intravaginal no momento de dormir durante 7 dias.

Esquemas alternativos

Clindamicina 300 mg por via oral duas vezes ao dia durante 7 dias.

Óvulos de clindamicina 100 mg intravaginal uma vez ao dia no momento de dormir durante 4 dias.

exógenos e acidificação da vagina. O tratamento dos homens raramente ajuda na prevenção da recorrência nas mulheres.

Prognóstico

A recorrência é frequente. O crescimento excessivo da *Candida albicans* após o tratamento por antibióticos da vaginose bacteriana pode ser mal interpretado como vaginose bacteriana recorrente. Um tratamento "universal" de vulvovaginite usando uma combinação de clotrimazol e metronidazol em um supositório vaginal simples tem demonstrado efetividade. O seu uso pode prevenir o crescimento excessivo da cândida.

TRICOMONÍASE VAGINAL**FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO**

- ▶ Corrimento profuso, espumoso, esverdeado e com odor fétido.
- ▶ pH da vagina geralmente excedendo 5,0.

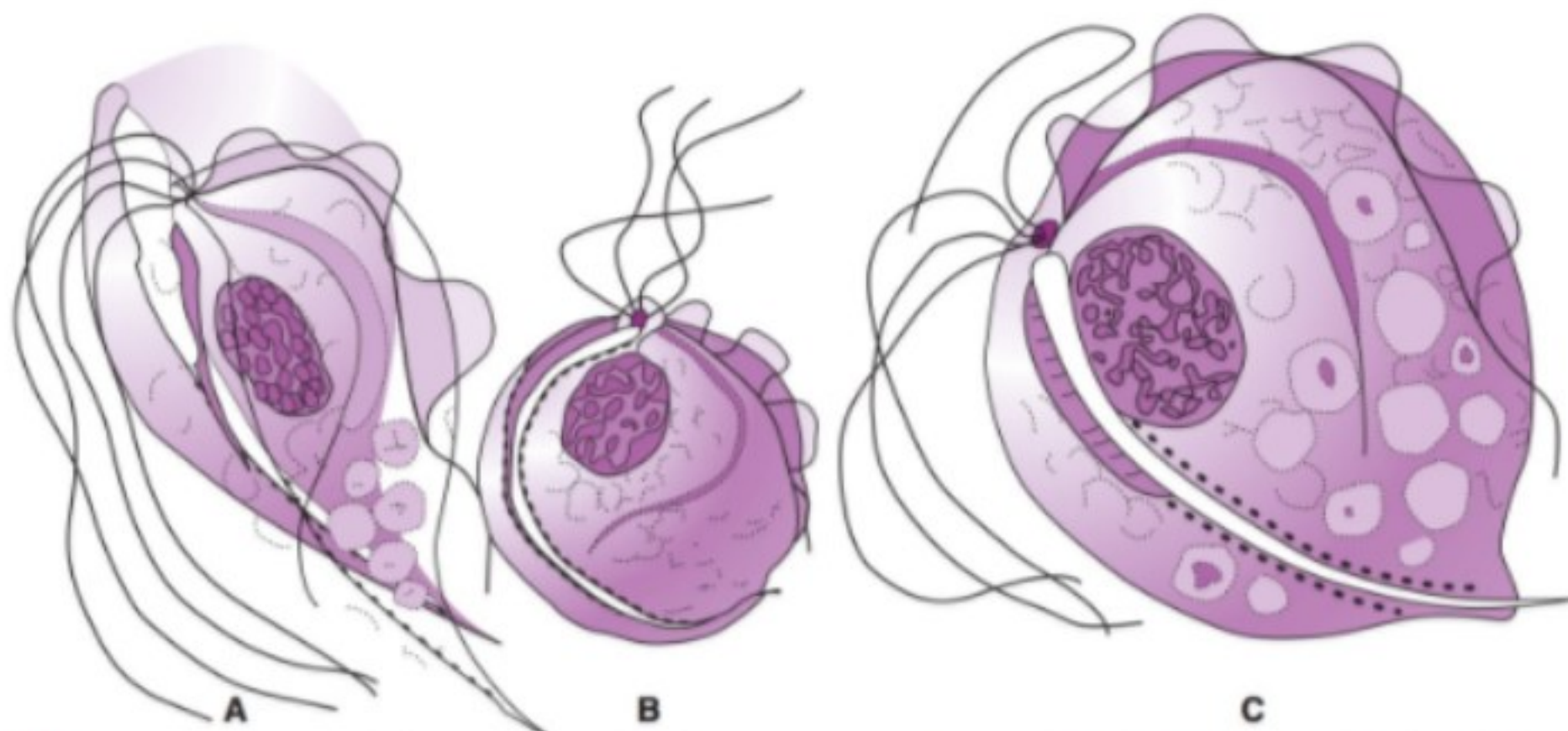
- ▶ Eritema vaginal com múltiplas pequenas petéquias (aspecto de morango ou de framboesa).
- ▶ O exame citológico a fresco revela um aumento nas células polimorfonucleares e flagelados móveis em 50-70% dos casos confirmados pela cultura.

Patogênese

O *Trichomonas vaginalis* é um protozoário flagelado unicelular (Fig. 39-10) que é maior do que os leucócitos polimorfonucleares, mas menor do que as células epiteliais maduras. O *T vaginalis* infecta o trato urinário inferior em homens e mulheres. É a doença sexualmente transmissível não viral mais predominante nos Estados Unidos. A transmissão não sexual é infrequente porque grandes quantidades do organismo são requeridas para produzir os sintomas.

Achados clínicos**A. Sinais e sintomas**

Um corrimento vaginal persistente é o principal sintoma com ou sem prurido vulvar secundário. A secreção é abundante, extremamente espumosa, esverdeada e às vezes com odor fétido. O pH da vagina geralmente excede 5,0. O envolvimento da vulva pode estar limitado ao vestibulo e aos pequenos lábios. Os pequenos lábios podem se tornar edematosos e sensíveis. Os sintomas urinários podem ocorrer; contudo, a ardência com a micção está mais associada com a vulvite severa. O exame do epitélio vaginal e da cérvice mostra eritema vaginal generalizado com múltiplas pequenas petéquias, chamado de aspecto de morango ou de framboesa, que podem ser confundidas com epitélio pontilhado. A citologia a fresco com solução salina normal revela um aumento nas células polimorfonucleares e flagelados móveis característicos em 50-70% dos casos confirmados pela cultura.



▲ **Figura 39-10** A tricomoníase vaginal como encontrada nas secreções vaginais e da próstata. **A:** Trofozoíto normal. **B:** Forma redonda após a divisão. **C:** Forma normal observada em uma preparação com coloração. Cistos não encontrados (Reproduzida, com permissão, de Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*. 19th ed. Appleton & Lange; 1991).

Quadro 39-13 Tratamento de *Trichomonas vaginitis*

Metronidazol 2 g por via oral em dose única

Tinidazol 2 g por via oral em dose única

Esquema alternativo

Metronidazol 500 mg por via oral ingerido duas vezes ao dia durante 7 dias

B. Diagnóstico da citologia a fresco

A tricomoníase vaginal é geralmente diagnosticada pela microscopia de um exame citológico a fresco das secreções vaginais. A sensibilidade é de apenas 60-70%. A avaliação imediata é requerida, na medida em que o calor gerado pela fonte de luz do microscópio leva o *T vaginalis* a interromper os seus movimentos típicos.

C. Outros testes diagnósticos

Outros testes para a tricomoníase incluem a tecnologia de tira reagente de imunocromatografia de fluxo capilar e a sonda de ácido nucleico. A sensibilidade excede 83% e a especificidade é de 97%. Os resultados do teste imunocromatográfico rápido para *trichomonas* estão disponíveis em 10 minutos e aqueles do teste de sonda de ácido nucleico estão em 45 minutos. Resultados falso-positivos ocorrem. Os esfregaços de Papanicolaou têm uma sensibilidade de aproximadamente 60% e também produzem resultados falso-positivos. A cultura é o método de diagnóstico mais sensível e específico. Nas mulheres cuja suspeita de tricomoníase é real, mas não confirmada por microscopia, as secreções vaginais devem sofrer cultura para *T vaginalis*.

▶ Tratamento

A terapia sistêmica com metronidazol é o tratamento de escolha, porque as tricomoníases algumas vezes se apresentam no trato urinário. Os parceiros devem ser tratados simultaneamente, evitando-se relações sexuais ou usando preservativo até a conclusão do tratamento. As recomendações dos US Centers for Disease Control and Prevention são apresentadas no Quadro 39-13. Se tais tratamentos não forem efetivos, a sensibilidade em cultura do *T vaginalis* ao metronidazol e tinidazol deve ser determinada. Os efeitos colaterais do metronidazol incluem náusea ou vômito com o consumo de álcool. As contraindicações incluem certas discrasias sanguíneas (neutropenia) e doenças do sistema nervoso central. Um efeito oncogênico foi demonstrado em animais, mas não em seres humanos. A resistência à terapia com metronidazol é rara, mas está aumentando e pode ser confirmada *in vitro*.

A tricomoníase está associada com uma série de complicações perinatais e aumento na incidência na transmissão do HIV. As mulheres com tricomoníase devem ser avaliadas para outras doenças sexualmente transmissíveis, incluindo *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e HIV.

NEISSERIA GONORRHOEAE

Das mulheres infectadas com *N gonorrhoeae*, 85% são assintomáticas. As estruturas glandulares da cérvix, uretra, vulva, períneo e ânus são mais comumente infectadas. Na doença aguda, as pacientes se apresentam com um corrimento mucopurulento abundante e diplococos de Gram-negativo dentro dos leucócitos. Contudo, o diagnóstico deve ser confirmado com amplificação de ácido nucleico ou uma cultura da endocérvice, uretra, reto ou boca. Um número estimado de 15-20% das mulheres com doença do trato inferior desenvolvem doença do trato genital superior com salpingite, abscesso tubo-ovariano e peritonite. A gravidez ectópica e a infertilidade são consequências em longo prazo clássicas. Se a infecção ativa estiver presente durante o parto vaginal, o recém-nascido pode desenvolver conjuntivite por contaminação. As infecções gonocócicas não complicadas da cérvix são tratadas com ceftriaxona 125 mg, administrada intramuscularmente (IM) em uma dose única. As doses orais simples de cefixima, 400 mg, ciprofloxacina, 500 mg, ofloxacina, 400 mg ou levofloxacina, 250 mg são outros esquemas recomendados. As quinolonas não são mais recomendadas porque algumas cepas do *N gonorrhoeae* são resistentes à quinolona. A espectinomicina, 2 g IM em uma dose única é uma opção para pacientes com hipersensibilidade a cefalosporinas. O tratamento empírico de *C trachomatis* deve ser considerado, na medida em que esta infecção muitas vezes coexiste.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

O rastreamento das mulheres jovens sexualmente ativas para *C trachomatis* é importante porque algumas infecções são assintomáticas e algumas se apresentam com cervicite mucopurulenta, disúria e/ou sangramento após a relação sexual. A *C trachomatis* pode ser identificada por cultura (50-90% de sensibilidade), técnica direta de fluorescência para anticorpo (50-80% de sensibilidade), ensaio imunoenzimático (40-60% de sensibilidade) ou, mais recentemente, usando testes de amplificação de ácido nucleico (reação em cadeia da polimerase ou reação em cadeia da ligase, 60-100% de sensibilidade). Todos estes testes têm uma especificidade > 99%. A *C trachomatis* causa achados citológicos atípicos no esfregaço de Papanicolaou e uma infecção ascendente, salpingite, em 20-40% das pacientes não tratadas. Mais de 50% das infecções do trato superior podem ser causadas por *C trachomatis*, levando à oclusão tubária, gravidez ectópica ou infertilidade. A *C trachomatis* não tratada pode também causar conjuntivite neonatal. A *C trachomatis* pode se apresentar como LGV, que afeta mais comumente os tecidos vulvares. A linfadenopatia retroperitoneal pode estar presente. A lesão inicial na LGV se apresenta como uma lesão vesicular transitória, indolor ou úlcera rasa no local da inoculação. A doença mais avançada é caracterizada por fístulas anais ou genitais, constrição ou estenose retal. A doença é incomum nos Estados Unidos, mas endêmica no Sudeste asiático e na África.

Se houver suspeita ou diagnóstico de *C trachomatis*, a paciente e o parceiro devem ser tratados. Eles devem também ser avaliados para infecções gonocócicas recorrentes. A terapia recomendada inclui azitromicina 1 g por via oral em uma dose

única, ou doxiciclina, 100 mg por via oral duas vezes ao dia durante 7 dias. Eritromicina base, 500 mg por via oral 4 vezes ao dia durante 7 dias, ofloxacina, 300 mg por via oral duas vezes ao dia e levofloxacina, 50 mg uma vez ao dia durante 7 dias são esquemas alternativos. A doxiciclina, a levofloxacina e a ofloxacina devem ser evitadas na gravidez e durante a lactação. As pacientes devem abster-se das relações sexuais durante 7 dias. O teste para confirmação da cura é requerido em casos de possível reinfecção ou sintomas persistentes e durante a gravidez. A repetição do teste deve ser considerada 3 semanas após o tratamento com eritromicina. O novo rastreamento é recomendado 3-4 meses após o tratamento. Para a LGV, o esquema recomendado é doxiciclina, 100 mg duas vezes ao dia durante 21 dias.

OUTRAS INFECÇÕES

Mycoplasma hominis e *Ureaplasma urealyticum* também causam doença genital. A reação em cadeia da polimerase é mais sensível que a cultura. As infecções por micoplasma podem causar infertilidade, aborto espontâneo, febre pós-parto, salpingite e abscessos pélvicos, bem como a uretrite não gonocócica nos homens. O tratamento mais efetivo é doxiciclina 100 mg por via oral duas vezes ao dia durante 10 dias.

CONDIÇÕES QUE IMITAM A VAGINITE

A cervicite devido à infecção por clamídia, pólipos cervicais ou câncer cervical ou vaginal pode causar um corrimento mucopurulento e sangramento. O adenocarcinoma da cérvix pode não ser notado pelo rastreamento cervical citológico e pela colposcopia, porque ele geralmente se desenvolve no canal endocervical em vez de na junção escamocolumnar. O ectrópio cervical excessivo pode causar corrimento excessivo do muco cervical de células endocervicais normais. A adenose vaginal pode causar o mesmo tipo de corrimento do tipo mucoide, claro, sem sintomas associados. A descamação excessiva do epitélio vaginal pode produzir um corrimento vaginal pálido, cinza-esbranquiçado difuso, que pode ser confundido com candidíase. O pH vaginal é normal. A avaliação microscópica mostra flora bacteriana normal, escamas vaginais maduras e sem aumento no número de leucócitos. A secreção vaginal excessiva, porém normal, deve ser tratada com tranquilização e, se requerido, com criocirurgia, tratamento por dióxido de carbono ou conização por alça. O uso contínuo de um tampão deve ser evitado.

VAGINITE INFLAMATÓRIA DESCAMATIVA

Esta rara condição da vaginite deve ser considerada em uma paciente com vaginite de difícil tratamento. A causa é desconhecida. As pacientes se queixam de um corrimento vaginal purulento abundante, ardência e dor na micção (disúria) ou relação sexual (dispareunia) ou escape ocasional. A aderência de ambas as paredes vaginais, com estenose gradual, é uma complicação comum. A doença é uma variante da doença dermatológica líquen plano. Em muitos casos, as típicas camadas do líquen plano são encontradas

na pele, mucosa oral e gengivas. Na inspeção, a vagina é considerada eritematosa, inflamada e descamada. Uma secreção espessa e uma membrana branca cobrem a vagina. A secreção purulenta contém muitas células epiteliais imaturas e de pus, sem qualquer causa identificável. O eritema vaginal está presente e pode haver o desenvolvimento de sinéquias na parte superior da vagina, causando oclusão parcial. O pH vaginal pode estar elevado. A citologia vaginal e a coloração de Gram demonstram um aumento no número de células parabasais, uma ausência de bacilos Gram-positivos e a presença de cocos Gram-positivos.

A terapia recomendada é administração intravaginal de creme de clindamicina a 2%, 5 g diárias durante 7 dias, ou pessários de clindamicina seguidos por espuma contendo hidrocortisona e pramoxina dentro da mucosa vaginal para criar uma camada protetora. Uma segunda linha de terapia é inserção vaginal de corticosteroides na forma de supositório ou creme. Recentemente, a aplicação de creme de tacrolimo, como agente imunossupressor, também tem sido sugerida.

VAGINITE QUÍMICA

A vaginite química secundária aos ofensores irritantes múltiplos, incluindo irritantes tópicos (suprimentos sanitários, espermicidas, suprimentos de higiene feminina, sabonetes, perfumes); alérgenos (látex, cremes antimicóticos) e possivelmente atividade sexual excessiva podem causar prurido, irritação, ardência e corrimento vaginal. A etiologia pode ser confundida com candidíase vulvovaginal. O tratamento consiste em remoção do agente ofensivo. Um pequeno curso de tratamento por corticosteroides pode ser usado junto com banhos de assento com bicarbonato de sódio e óleos vegetais tópicos.

VAGINITE ATRÓFICA

► Achados clínicos

Mulheres na pré-puberdade, lactantes e na pós-menopausa carecem dos efeitos vaginais da produção de estrogênio. O pH da vagina é anormalmente alto e a flora normalmente acidogênica da vagina pode ser substituída pela flora mista. O epitélio vaginal é afinado e mais suscetível à infecção e ao trauma. Embora a maioria das pacientes seja assintomática, muitas mulheres na pós-menopausa relatam secura vaginal, escape, presença de uma secreção líquido-sanguinolenta ou aquosa e/ou dispareunia. Alguns dos sintomas de irritação são causados por uma infecção secundária. No exame, a mucosa vaginal é fina, com poucas ou ausência de pregas vaginais. O pH é 5,0-7,0. A citologia mostra células epiteliais parabasais pequenas, redondas e um aumento no número de células polimorfonucleares.

► Tratamento

O tratamento inclui aplicação intravaginal de creme de estrogênio. Como aproximadamente um terço do estrogênio vaginal é sistemicamente absorvido, este tratamento pode ser contraindicado em mulheres com uma história de câncer de mama ou de endométrio. O anel vaginal com estradiol, que é trocado a

cada 90 dias, pode fornecer uma rota preferível de administração para algumas mulheres. O hemihidrato de estradiol (Vagifem), 1 comprimido intravaginal diário durante 2 semanas e então duas vezes por semana por pelo menos 3-6 meses, pode ser mais conveniente. A terapia por estrogênio sistêmica deve ser considerada se não houver contraindicações.

CORPOS ESTRANHOS

► Patogênese

Os corpos estranhos causam comumente corrimento vaginal e infecção nas meninas pré-adolescentes. Papel, algodão ou outros materiais podem ser colocados na vagina e causam infecção secundária. As crianças podem requerer vaginoscopia usando um histeroscópio de pequeno calibre ou exame vaginal com anestesia para identificar ou eliminar um corpo estranho ou tumor alto na cúpula vaginal. O canal vaginal pode ser irrigado no consultório com a utilização de uma pequena sonda em uma tentativa de remover um corpo estranho. Nos adultos, um tampão menstrual esquecido, um dispositivo contraceptivo, ou um pessário pode causar um corrimento de odor fétido. O diagnóstico pode geralmente ser feito por exame pélvico.

► Achados clínicos

Os sintomas clínicos associados com corpos estranhos incluem corrimento vaginal de odor fétido anormal e escape intermenstrual. Os sintomas são geralmente secundários à secura do epitélio vaginal e microulcerações, o que pode ser detectado por colposcopia. As lesões ulcerativas, particularmente associadas ao uso de tampão, normalmente estão localizadas nos fundos de saco vaginais e têm bordas onduladas, irregulares, com uma base de tecido de granulação vermelho (Fig. 39-3). O epitélio regenerado na borda da úlcera pode descamar células que podem ser interpretadas como atípicas, sugerindo displasia. As lesões curam espontaneamente uma vez que a utilização do tampão é interrompida. Um corpo estranho retido na vagina por um período de tempo prolongado pode erodir dentro da bexiga ou do reto.

► Tratamento

O tratamento envolve remoção do corpo estranho. Raramente, os antibióticos são requeridos para ulcerações ou celulite da vulva e vagina. A secura ou as ulcerações da vagina secundárias ao uso de tampões menstruais são transitórias e curam espontaneamente.

A síndrome de choque tóxico é a mais grave complicação associada com o uso de tampões vaginais. Ela pode se desenvolver também sem o uso de tampão. A síndrome tem sido ligada à infecção vaginal estafilocócica em mulheres jovens saudáveis que usam tampões de alta capacidade de absorção continuamente durante todo o período menstrual. Algumas das manifestações clínicas são secundárias à liberação de exotoxinas estafilocócicas. Os sintomas consistem em febre alta ($\geq 38,9^\circ\text{C}$), possivelmente acompanhada por cefaleia grave, dor na garganta,

mialgia, vômito e diarreia. A doença pode se assemelhar à meningite ou viremia. O eritema palmar e um exantema igual a uma queimadura de sol difusa foram descritos. O *rash* cutâneo geralmente desaparece em 24-48 horas, mas ocasionalmente uma paciente tem erupção maculopapular, morbiliforme, recorrente entre os dias 6 e 10. A descamação superficial das palmas das mãos e solas dos pés muitas vezes segue-se em 2-3 semanas. A hipotensão progressiva pode ocorrer e avançar para níveis de choque em 48 horas. A síndrome de disfunção orgânica múltipla pode ocorrer, incluindo disfunção renal e cardíaca. A incidência da síndrome de choque tóxico foi 1 em 100.000 entre mulheres entre 15 e 44 anos de idade em 1986. Qualquer mulher menstruando que se apresenta com início súbito de uma doença febril deve ser avaliada e tratada para a síndrome de choque tóxico. O tampão deve ser removido, culturas, enviadas e a vagina, limpa para diminuir o inóculo do organismo. Medidas de suporte adequadas devem ser fornecidas e penicilinas resistentes a β -lactamase ou vancomicina (se a paciente for alérgica à penicilina), administradas. As mulheres que foram tratadas para a síndrome de choque tóxico correm um considerável risco de recorrência. Portanto, estas mulheres devem evitar o uso de tampões.

INFECÇÕES VIRAIS

Os vírus que afetam a vagina são o herpesvírus (herpes simples, varicela-zóster e citomegalovírus), poxvírus (molusco contagioso) e os tipos de papilomavírus. Os principais aspectos destas infecções são abordados na seção sobre doenças vulvares.

HERPESVÍRUS

O herpesvírus (HSV) pode causar erosões, ulcerações ou uma massa necrótica exofítica envolvendo a vagina ou cérvix e causando um corrimento vaginal profundo. A cérvix pode estar sensível na manipulação e sangrar com facilidade. A lesão primária dura aproximadamente 2 semanas e cura sem cicatrização. As infecções recorrentes podem causar lesões cervicais. pode-se realizar cultura do vírus a partir das úlceras ou vesículas rompidas. O exame citológico cervical pode revelar células gigantes multinucleadas com inclusões intranucleares.

INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO

Como abordado na seção sobre doenças vulvares, o condiloma pode afetar igualmente a vagina e a cérvix. A vaginite condilomatososa provoca uma superfície vaginal áspera, manifestando-se enquanto projeções da mucosa vaginal rósea. A secreção vaginal resultante de um fungo secundário ou infecção bacteriana é o sintoma mais comum de condilomas floridos. Pode ocorrer sangramento após a relação sexual. Não existem sintomas específicos relacionados com outros tipos de condilomas. Estados de imunossupressão (gravidez, infecção por HIV, diabetes, transplante renal) estão associados com proliferação maciça de condiloma e são muito difíceis de tratar.

INFECÇÃO PARASÍTICA

As causas menos comuns de vaginite são infecções parasíticas com nemátodos (*Enterobius vermicularis*) e *Entamoeba histolytica*. A infecção por nemátodos é geralmente observada em crianças. A contaminação fecal no introito é a fonte de infecção. A área perineal é extremamente prurítica. O parasita é geralmente detectado pressionando-se uma fita de celulose adesiva no períneo. A fita é então presa a uma lâmina, permitindo que os ovos de parede dupla sejam identificados no microscópio. A infecção por *E histolytica* da vagina e da cérvix é rara nos Estados Unidos, mas é muito comum em países em desenvolvimento. A infecção grave pode se assemelhar ao câncer cervical, mas os sintomas são geralmente devidos ao envolvimento vulvar. Os trofozoítos de *E histolytica* podem ser demonstrados nas microscopias a fresco ou ocasionalmente por meio de um esfregaço de Papanicolaou.

Ahmed AM, Madkan V, Tying SK. Human papillomaviruses and genital disease. *Dermatol Clin* 2006;24:157-165. PMID: 16677964.

Bornstein J. The HPV vaccines — which to prefer? *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:345-350. PMID: 19386141.

Bornstein J. Human papillomavirus vaccine: The beginning of the end for cervical cancer. *Isr Med Assoc J* 2007;9:156-158. PMID: 17402325.

Geva A, Bornstein J, Dan M, Shoham HK, Sobel JD. The VI-Sense-vaginal discharge self-test to facilitate management of vaginal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1351-1356. PMID: 16769019.

Greer L, Wendel GD. Rapid diagnostic methods in sexually transmitted infections. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:601-607. PMID: 18954754.

ACOG Practice Bulletin Number 61, 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005;105:905-918. PMID: 15802436.

Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther* 2004;17:38-46. PMID: 14756889.

O'Mahony C. Genital warts: Current and future management options. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:239-243. PMID: 16060711.

ACOG Practice Bulletin Number 72, 2006. Vaginitis. *Obstet Gynecol* 2006;107:1195-1206. PMID: 16648432.

Val I, Almeida G. An overview of lichen planus. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:808-817. PMID: 16286827.

Centers for Disease Control and Prevention. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006;55 (rr-11):1-94. PMID: 16888612.

Os autores agradecem ao Dr. Doron Zarfati pela assistência na obtenção de algumas das figuras e à Sra. Cindy Cohen pela assistência na preparação do manuscrito.

40

Distúrbios benignos da cérvix uterina

Izabella Khachikyan, MD
Pamela Stratton, MD

ANOMALIAS CONGÊNITAS DA CÉRVIX

A cérvix se desenvolve a partir dos ductos paramesonéfricos (müllerianos) na sexta semana de desenvolvimento embrionário. A fusão da linha média e a canalização subsequente dos dois ductos müllerianos produzem o corpo uterino, a cérvix e a parte superior da vagina (Figura 40-1). As anomalias do ducto mülleriano resultam de ausência de desenvolvimento, fusão vertical ou lateral incompleta ou falha na reabsorção. O tipo mais comum de defeito de fusão mülleriana é o defeito de fusão lateral no qual os órgãos defeituosos resultantes podem ser simétricos ou assimétricos e podem ser obstrutivos ou não. Esses defeitos de fusão resultam de falha na fusão dos ductos müllerianos, falha na formação de um ducto mülleriano ou na absorção do septo interveniente. A reabsorção defeituosa do tecido entre os ductos müllerianos fundidos resulta em um septo uterino que pode ser parcial ou se estender até o comprimento total da cérvix. O defeito de fusão lateral mais comum é um septo. **Fusão vertical** refere-se à fusão dos ductos müllerianos com o seio urogenital. A ausência de desenvolvimento mülleriano resulta em agenesia da cérvix e do útero. Uma cérvix dupla está muitas vezes associada a um septo vaginal longitudinal e é um exemplo da falta de fusão. Uma hemicérvix única ou cérvix septada composta de septo muscular único que pode ser uma extensão de um segmento uterino inferior ou septo vaginal é vista na falha de reabsorção. Cerca de 20 a 30% das mulheres com anomalias do ducto mülleriano também possuem anormalidades do trato urinário, um achado que requer exame de imagem do trato urinário. As mulheres com anomalias do ducto mülleriano possuem ovários normais e desenvolvem características sexuais secundárias normais.

► Agenesia cervical

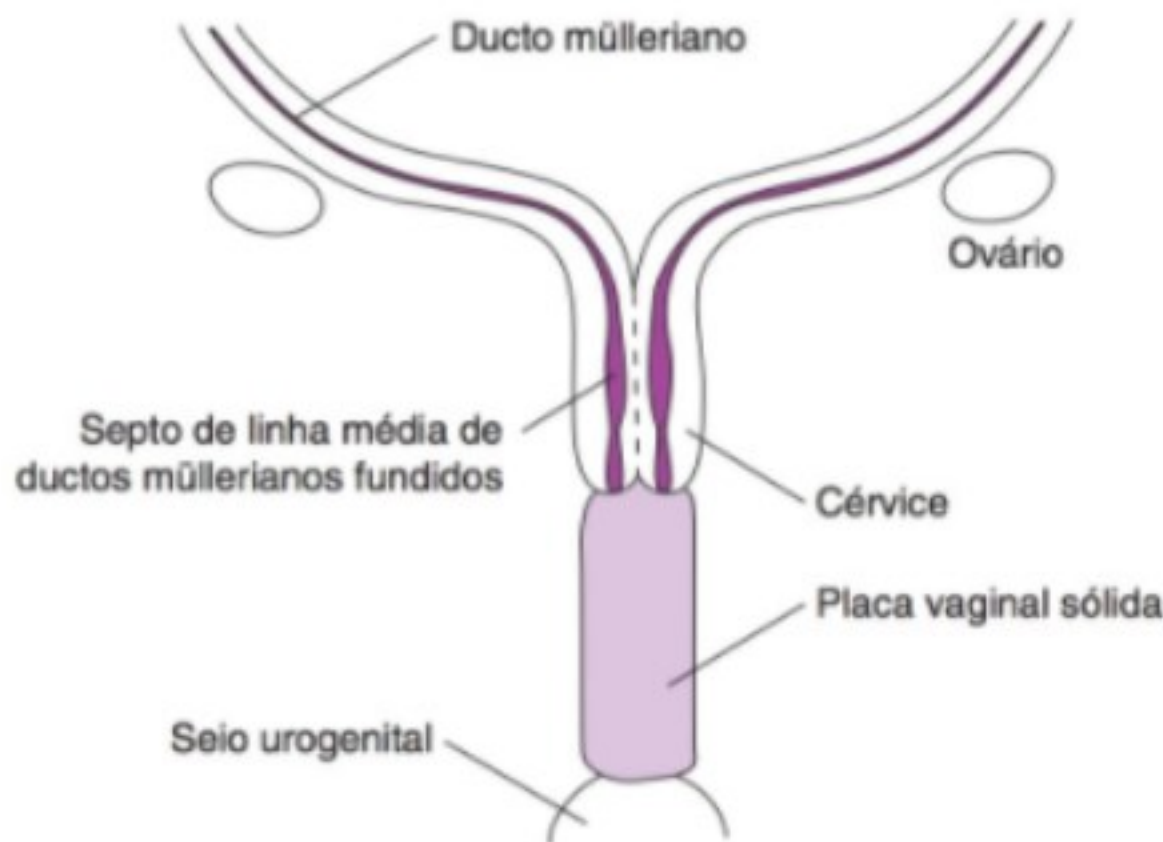
A agenesia cervical isolada é rara, mas casos de uma cérvix uterina ausente com um corpo uterino normal e vagina normal foram relatados. Presume-se que esses casos resultem de falha de canalização do ducto mülleriano ou de proliferação epitelial anormal após canalização. Mais comum é a ausência da cérvix combinada com ausência do corpo uterino e da parte superior

da vagina, conhecida como agenesia mülleriana ou síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, que ocorre em aproximadamente um em 4.000 nascimentos de bebês do sexo feminino. Como a maior parte da vagina é derivada dos ductos müllerianos, a vagina pode estar encurtada na agenesia mülleriana. A prole feminina de mulheres com agenesia mülleriana foi estudada para identificar uma possível contribuição genética para esse distúrbio. Como nenhuma prole com agenesia mülleriana foi relatada, presume-se que esse distúrbio resulte de um padrão hereditário multifatorial poligênico.

A agenesia cervical com um funcionamento normal do corpo uterino deve ser diferenciada da agenesia mülleriana (Figuras 40-2 e 40-3). Na primeira, o sangue menstrual pode se acumular dentro do útero ou resultar em fluxo retrógrado e desenvolvimento de endometriose. Assim, a agenesia cervical é normalmente diagnosticada na menarca quando as pacientes apresentam amenorreia primária e dor abdominal inferior e pélvica cíclica. A supressão da menstruação com pílulas de estrogênio/progesterona combinados pode melhorar as queixas relacionadas à dor. Ultrassonografia, ressonância magnética (RM) e laparoscopia podem ajudar no diagnóstico definindo a anatomia.

As mulheres sem uma cérvix ou sem cérvix e sem útero não podem engravidar. Como as mulheres possuem ovários funcionando normalmente, elas podem realizar fertilização *in vitro* com o espermatozoide de seus parceiros. A gravidez é alcançada com uma mãe de aluguel que carrega a gravidez.

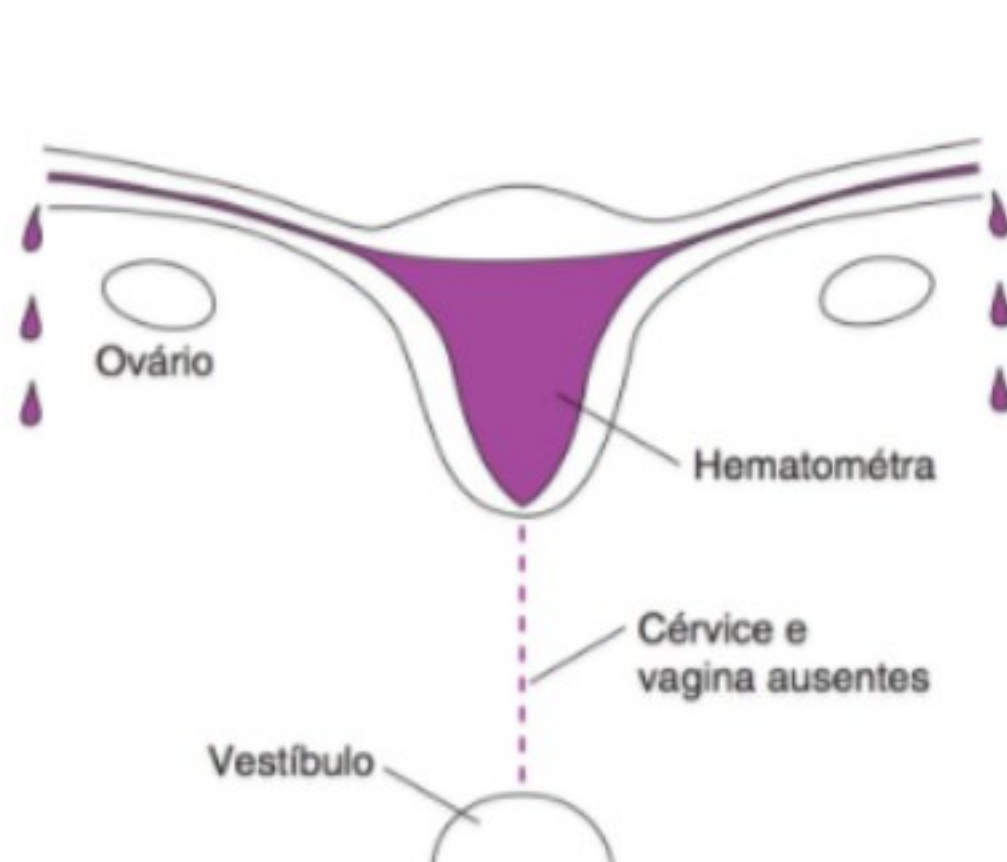
As mulheres com agenesia mülleriana ou cervical podem ter uma vagina encurtada ou ausente. O tratamento não cirúrgico para aumentar ou criar uma vagina envolve o uso de dilatadores vaginais que estão sob pressão perineal constante. Um exemplo é a utilização de um banco de bicicleta projetado por Ingram que facilita o uso do dilatador sob pressão perineal constante. A abordagem cirúrgica mais comum para corrigir a agenesia da vagina é a técnica de McIndoe para criar uma neovagina. A operação de Vecchietti combina uma abordagem cirúrgica e uma não cirúrgica para criar uma neovagina e é realizada por laparoscopia. Outras opções cirúrgicas incluem colonovaginoplastia usando um segmento de colo e vaginoplastia usando retalhos de pele.



▲ **Figura 40-1** Fusão de ductos müllerianos para formar a cérvice e o corpo do útero.



▲ **Figura 40-2** Ausência congênita de vagina.



▲ **Figura 40-3** Agenesia cervical com hematométra e menstruação retrógrada.

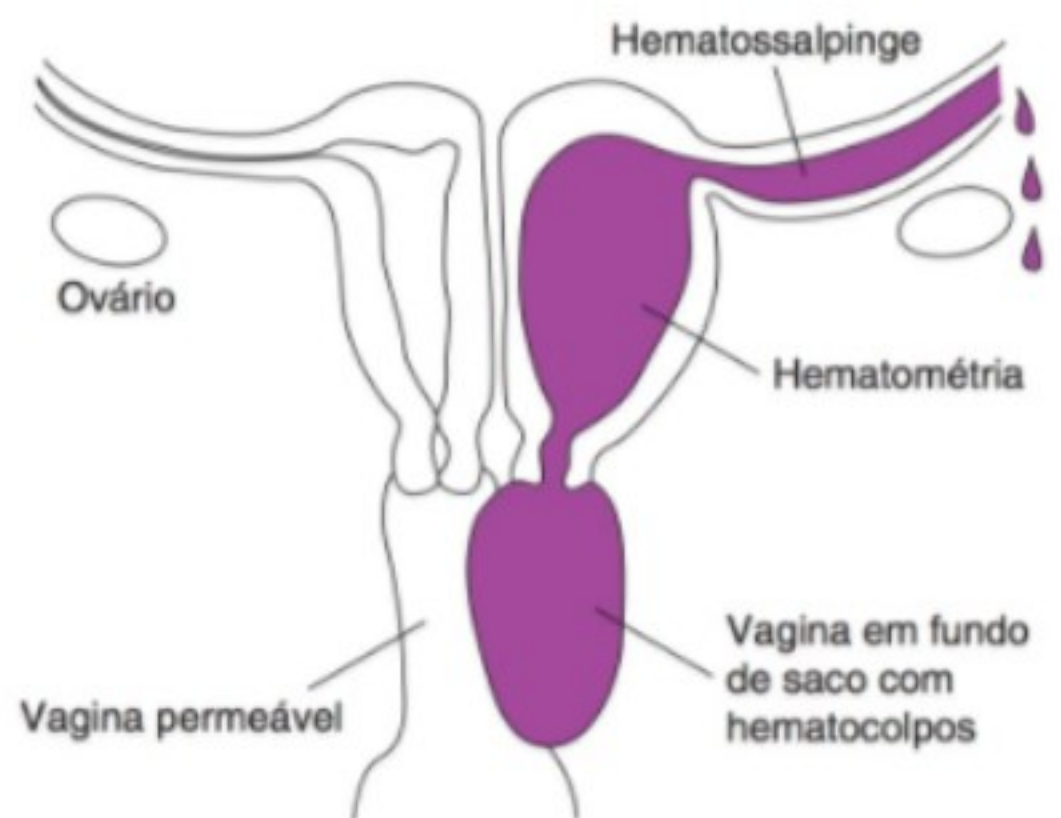
► Fusão mülleriana incompleta

As anomalias uterinas congênitas são assintomáticas e, portanto, muitas vezes não são diagnosticadas. Como nas anomalias müllerianas em geral, esses defeitos surgem de agenesia, defeitos de fusão lateral ou vertical, ou falta de canalização. A falha completa de fusão dos ductos müllerianos resulta em duplicação das estruturas reprodutoras. Um exemplo é o útero didelfo (dois úteros). O útero bicornue de colo duplo (dois colos) tem dois cornos uterinos separados, cada um com uma cérvice e uma vagina distintas. As duas vaginas são separadas por um septo longitudinal, na linha média. Se a fusão incompleta resultar em um corno uterino de extremidade cega, um hematocolpo pode se desenvolver (Figura 40-4). Útero bicornue e útero arqueado ocorrem quando há fusão parcial ou incompleta dos ductos müllerianos. Em um útero bicornue, duas cavidades uterinas discretas levam à mesma cérvice. O útero arqueado pode demonstrar depressão mínima do fundo uterino e muitas vezes é clinicamente insignificante.

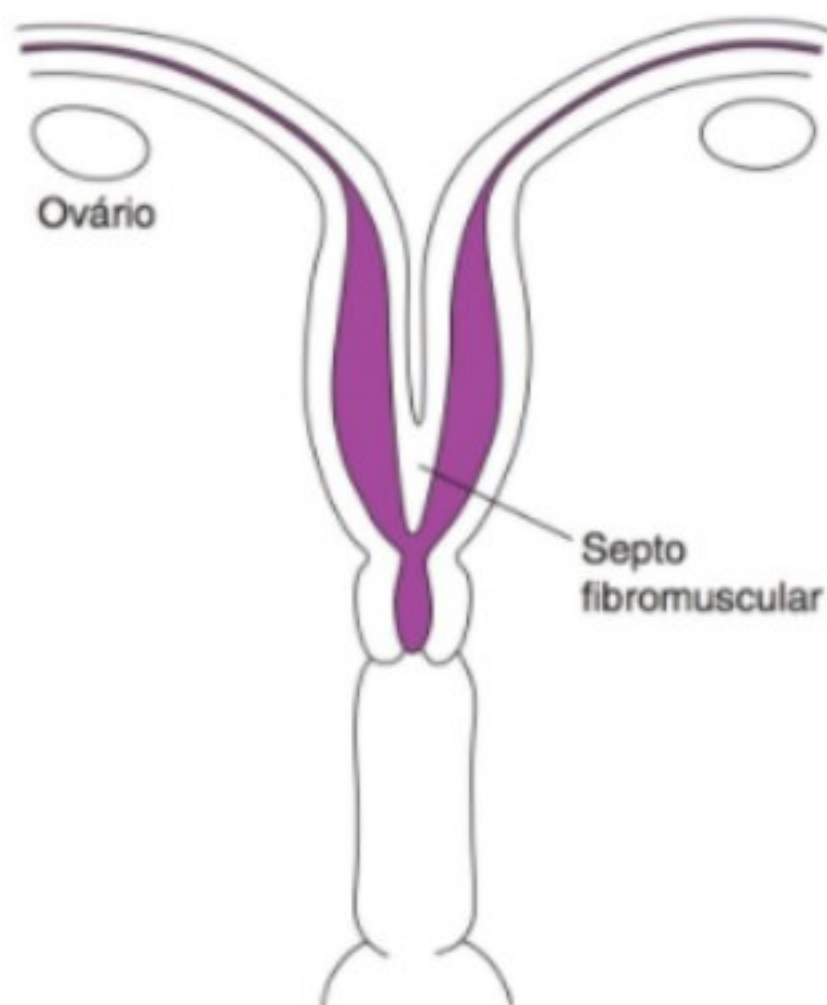
As mulheres com defeitos de fusão mülleriana que resultam em anomalias uterinas possuem uma taxa mais alta de desfecho de gravidez adverso. O parto prematuro pode ocorrer em 15 a 25%, o aborto é observado em 25 a 50% e a má apresentação é similarmente comum (Figura 40-5).

► Falha de reabsorção

A reabsorção defeituosa do tecido entre os ductos müllerianos fundidos resultará em formação de septo uterino. O septo consiste em tecido fibromuscular e pode ser parcial ou total, estendendo o comprimento do útero (Figura 40-6). Falha ou reabsorção incompleta desse septo está associada com complicações reprodutivas e obstétricas. Abortos espontâneos no primeiro e segundo trimestres são comuns e geralmente ocorrem entre oito e 16 semanas de gestação. As complicações obstétricas incluem trabalho de parto prematuro, parto pré-termo, má apresentação, restrição de crescimento intrauterino e taxa de



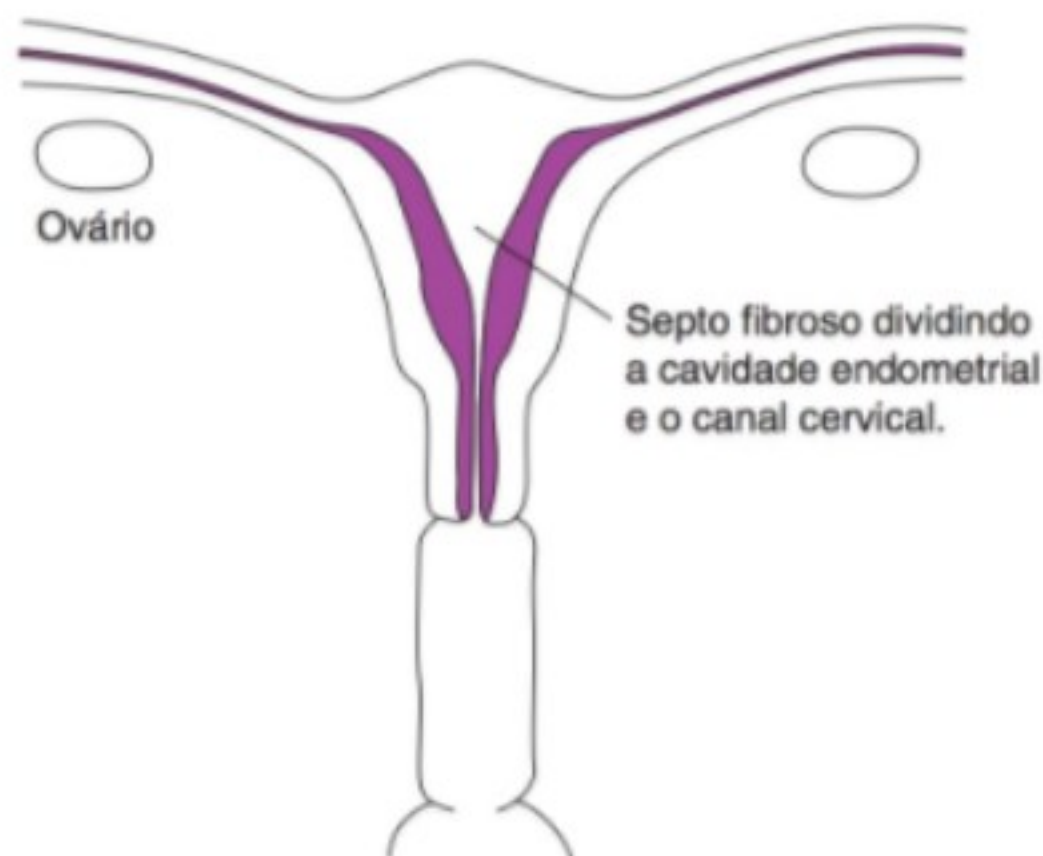
▲ **Figura 40-4** Útero didelfo com hematocolpos na vagina em fundo de saco, hematométra, hematossalpinge e menstruação retrógrada.



▲ **Figura 40-5** Útero bicornado completo com septo fibromuscular no nível do orifício cervical interno.

nascimento a termo mais baixa. Cerca de 15 a 25% dos abortos espontâneos são devidos a anormalidades müllerianas.

Se um útero septado for identificado em associação com complicações reprodutivas ou obstétricas, o tratamento cirúrgico é recomendado porque imagina-se que o septo interfere na placentação. A ressecção histeroscópica do septo uterino melhora o desfecho reprodutivo em mulheres com abortos espontâneos recorrentes. Ultrassonografia, RM, histerossonografia e histerossalpingografia fornecem informações para diferenciar um útero septado de outras anormalidades uterinas. O método mais confiável para diferenciar com precisão um útero septado de um útero bicornado é laparoscopia e histeroscopia combinadas.



▲ **Figura 40-6** Útero septado completo.

ANORMALIDADES CERVICAIS DEVIDO À EXPOSIÇÃO DE DIETILESTILBESTROL NO ÚTERO

Dietilestilbestrol (DES), um estrogênio não esteroide sintético, foi utilizado entre os anos 1940 e 1971 para prevenir parto prematuro, abortos e outras complicações obstétricas. Embora o número de mulheres grávidas tratadas com DES seja desconhecido, a estimativa varia de 2 a 10 milhões. O DES atravessa a placenta e afeta a diferenciação celular do trato reprodutor. A exposição ao DES no útero também está associada com carcinoma de célula clara vaginal na prole feminina, necessitando de rastreamento citológico e colposcópico. Mudanças estruturais comuns da cérvice incluem colares, capuzes, cristas de galo e pseudopólipos, hipoplasia cervical e septos transversos (Figura 40-7). As anormalias do útero incluem uma cavidade uterina em forma de T, útero hipoplásico, aderências e constrictões da cavidade uterina.

As mulheres que são expostas ao DES no útero e possuem anormalidades cervicais têm risco aumentado de infertilidade. Essas mulheres também têm maior risco de desfechos adversos na gravidez, incluindo aborto, gravidez ectópica e parto prematuro. O uso de cerclagem cervical profilática para incompetência cervical relacionada à exposição ao DES no útero é considerado com base nas recomendações padronizadas para colocação de cerclagem.

ACOG Practice Bulletin. Cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 2010;102:1091-1099. PMID: 14672493.

Creighton SM, Davies MC, Cutner A. Laparoscopic management of cervical agenesis. *Fertil Steril* 2006;85:1510.e13-e15. PMID: 16616925.

Deffarges JV, Haddad B, Musset R, Paniel BJ. Utero-vaginal anastomosis in women with uterine cervix atresia: long-term follow-up and reproductive performance. A study of 18 cases. *Hum Reprod* 2001;16:1722-1725. PMID: 11473972.

Folch M, Pigem I, Konje JC. Müllerian agenesis: etiology, diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:644-649. PMID: 11023205.

Gell JS. Müllerian anomalies. *Semin Reprod Med* 2003;21:375-388. PMID: 14724770.

Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1-14. PMID: 10632403.

Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, et al. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 2000;96:483-489. PMID: 11004345.

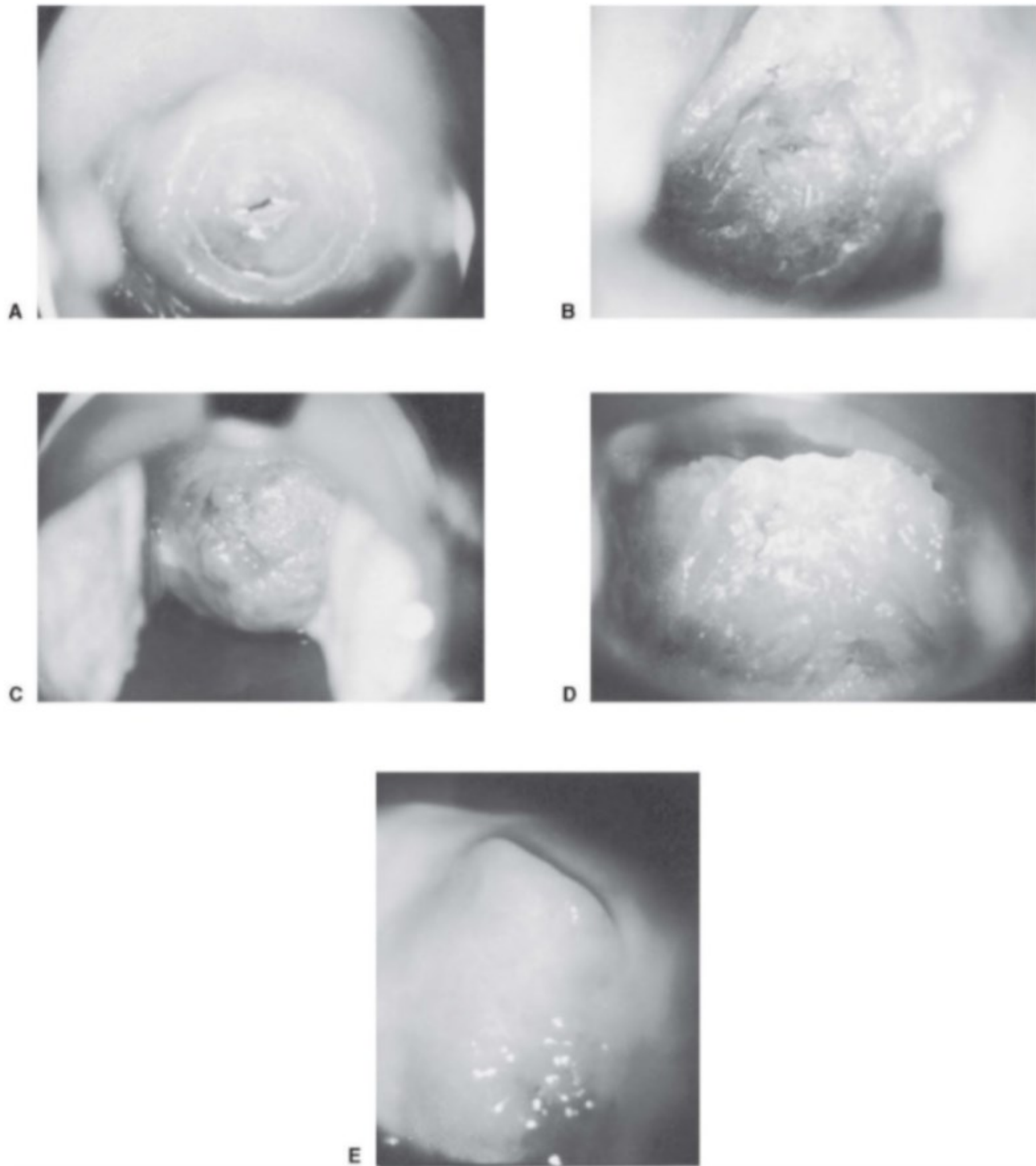
Keser A, Bozkurt N, Taner OF, Sensöz O. Treatment of vaginal agenesis with modified Abbe-McIndoe technique: long-term follow-up in 22 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:110-116. PMID: 15935544.

Newbold RR. Prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Fertil Steril* 2008;89:e55-e56. PMID: 18308064.

Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000;96:890-894. PMID: 11084173.

Propst AM, Hill JA 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:341-350. PMID: 11355792.

Troiano RN, McCarthy SM. Müllerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology* 2004;233:19-34. PMID: 15317956.



▲ **Figura 40-7** Mudanças cervicais em mulheres expostas ao dietilestilbestrol no útero. **A:** Sulco circular. **B:** Depressão central e ectopia. **C:** Porção vaginal coberta por epitélio colunar (ectopia). **D:** Protuberância cervical anterior (irregular). **E:** Protuberância cervical anterior (lisa).

LESÕES CERVICAIS

► Lacerações

As lacerações cervicais são complicações frequentes do parto vaginal. Com os partos vaginais, o local mais comum de lacerações cervicais é o aspecto lateral da cérvix. Lacerações clinicamente significativas que estão associadas com sangramento vaginal ou

que requerem sutura complicam menos de 5% dos partos vaginais. Cerclagem cervical, trabalho de parto precipitado, extração a vácuo, nuliparidade e episiotomia estão associadas com risco aumentado de lacerações clinicamente importantes. As lacerações cervicais que causam sangramento vaginal anormal ou que se estendem para o segmento uterino inferior ou parede vaginal necessitam de reparo. A inspeção cuidadosa de toda a cérvix após o parto permite identificação e reparo dessas lacerações

cl clinicamente significativas. As lacerações assintomáticas que são pequenas podem não precisar de reparo. As lacerações cervicais não afetam o desfecho de gestações subsequentes.

A realização de dilatação e curetagem (D&C), particularmente na paciente na pós-menopausa, pode resultar em laceração cervical, mais comumente durante a dilatação. Quando uma pinça de pozzi lacera o colo durante a dilatação da cérvix, pode-se reparar facilmente por sutura, se necessário. O uso de "cervical laminária" (dilatador cervical) no pré-operatório pode diminuir o risco de laceração. O uso pré-operatório de misoprostol para amolecer a cérvix e reduzir a força requerida para dilatar foi relatado como uma estratégia adicional.

As lacerações cervicais também se apresentam com histeroscopia operatória, com o uso da alça de ressecção, o *roller-ball*, e outros instrumentos usados para fazer ablação do endométrio.

► Perfurações

A perfuração da cérvix pode ocorrer inadvertidamente durante a colocação de sonda uterina, dilatação cervical, inserção de fontes radioativas ou conização da cérvix ou durante aborto autotinduzido com objetos agudos (p.ex., fios ou agulhas de costura ou de tricô). A bexiga urinária e o reto possuem risco de lesão devido à sua proximidade com a cérvix. As perfurações podem envolver toda a espessura e resultar em hemorragia ou hematoma se os vasos uterinos estiverem envolvidos.

► Ulcerações

A ulceração da cérvix pode resultar de necrose de pressão relacionada ao uso de pessário vaginal. Ulceração cervical também pode se desenvolver em mulheres com prolapso uterino completo cuja cérvix projeta-se pelo introito vaginal.

► Estenose cervical

A estenose cervical pode levar a sintomas importantes. Em mulheres na pré-menopausa, a estenose cervical pode obstruir o fluxo menstrual, levando à amenorreia, à dor pélvica e à endometriose. Adicionalmente, a estenose cervical pode impedir o movimento de sêmen dentro do útero e dessa forma estar associada com um risco aumentado de infertilidade. Piometra, embora incomum em mulheres com estenose cervical, é mais comum em mulheres na pós-menopausa. Aconselha-se evacuação de piometra e biópsia do conteúdo intrauterino para descartar carcinoma endometrial.

Embora a estenose cervical possa estar presente desde o nascimento, ela pode ser causada por outros fatores. A cirurgia cervical tal como a biópsia por conização, excisão com alça ou crioterapia para tratamento de displasia pode levar à estenose cervical. A excisão por alça diatérmica tem menos probabilidade de causar estenose cervical do que uma biópsia de conização com bisturi de lâmina fria, talvez porque menos estroma é removido ou porque a sutura realizada com conização com bisturi de lâmina fria pode cicatrizar, ocluindo o orifício cervical. Outras causas de estenose são trauma para a cérvix, radioterapia e câncer cervical. A atrofia cervical pela menopausa pode resultar em estenose cervical.

O diagnóstico de estenose cervical é feito clinicamente, pela incapacidade de introduzir um dilatador cervical pequeno. A obstrução do canal cervical pode ser sugerida visualizando-se o conteúdo intrauterino na ultrassonografia do útero. O tratamento de estenose cervical envolve abertura ou dilatação do canal cervical. A passagem suave de sondas graduadas pelo canal cervical em intervalos semanais durante a fase intermenstrual por 2 a 3 meses após o tratamento prevenirá ou corrigirá a estenose. Em algumas circunstâncias, a passagem de dilatadores sob orientação de ultrassonografia pode ser útil. Se a estenose estiver associada com tecido cicatricial, as técnicas para vaporizar esse tecido com tratamento a *laser* ou aumentar o canal com alça diatérmica e alça de ressecção do histeroscópio podem ser realizadas.

► Amputamento da cérvix

Amputamento da cérvix é uma complicação obstétrica extremamente rara na qual a cérvix é desvitalizada e rompida durante o trabalho de parto. Os mecanismos propostos incluem dano cervical prévio, falha na dilatação do orifício externo e suporte sanguíneo comprometido por pressão da cabeça fetal. O diagnóstico pode não ser reconhecido ou pode ser feito quando o anel descolado ou porção da cérvix é expelida durante o parto.

► Complicações de lesões cervicais

As lesões cervicais podem resultar em complicações imediatas e tardias. Hemorragia, embora incomum, é a complicação mais imediata e grave da laceração cervical. Quando a ruptura cervical estende-se para dentro do segmento uterino inferior, o sangramento vaginal pode estar presente, mas pode ocorrer hemorragia oculta e resultar em choque hipovolêmico fora de proporção quando comparado à perda sanguínea visível.

Estenose cervical, incompetência cervical e falha de dilatação cervical durante o trabalho de parto são sequelas de biópsia de conização e, menos comumente, lacerações não reconhecidas ou reparadas de forma inadequada. Aborto repetido ou habitual, muitas vezes ocorrendo durante o segundo trimestre de gravidez, pode ser devido à incompetência cervical.

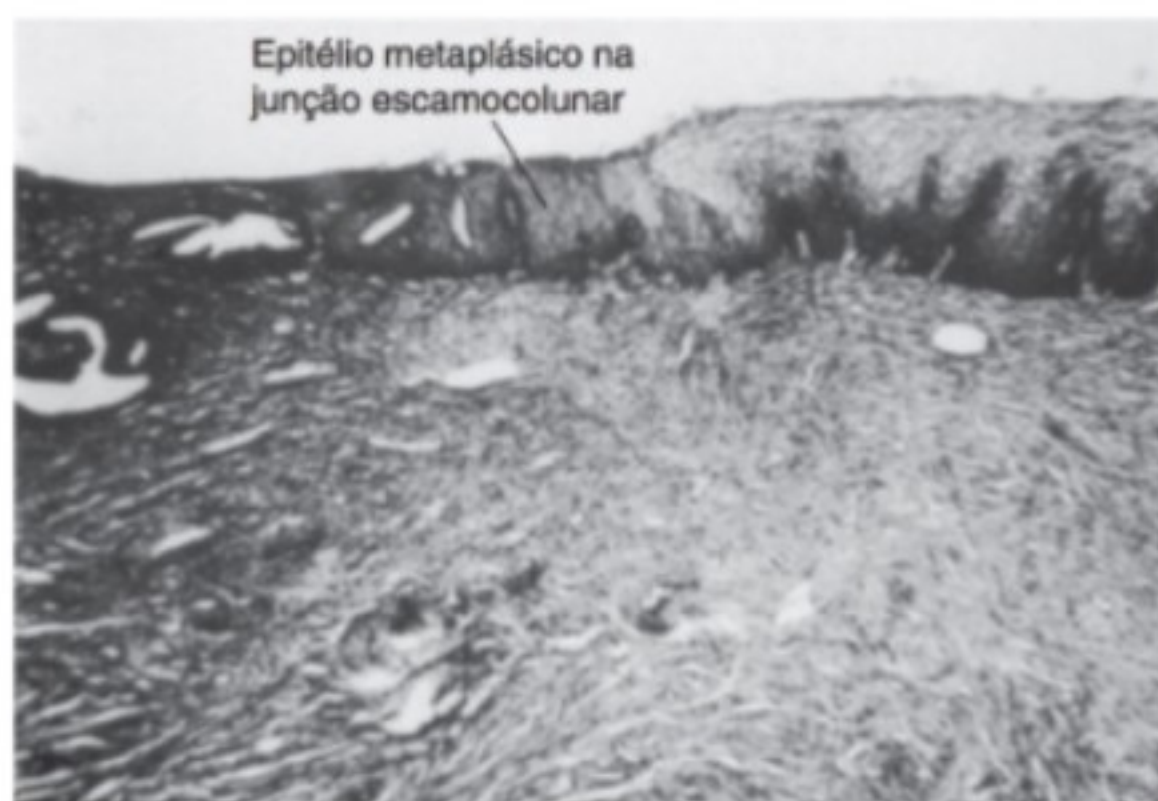
CÉRVIX NORMAL

► Considerações gerais

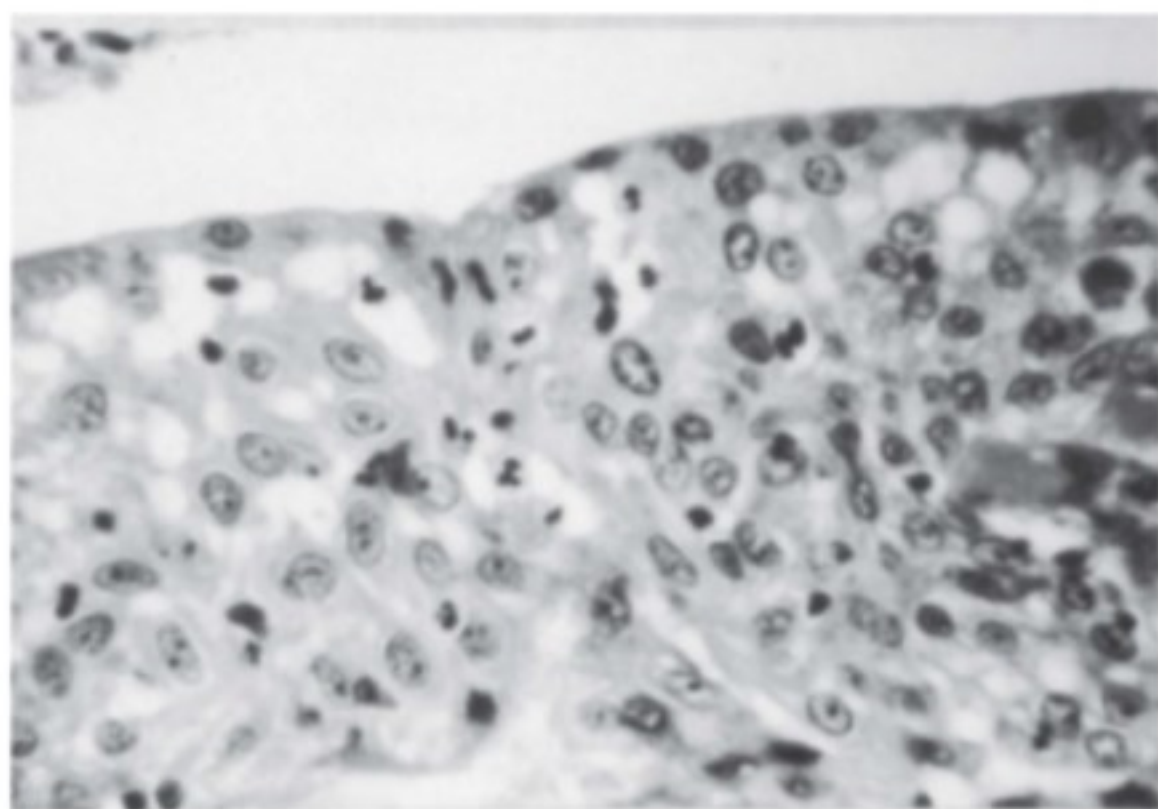
A junção escamocolunar da cérvix sofre mudança durante a vida reprodutiva. Em mulheres mais jovens, a junção escamocolunar está na ectocérvix. Quando ela se estende para substituir uma grande parte da ectocérvix, o termo **ectopia cervical** é utilizado e a cérvix está vermelha, de aparência granular e inflamada. Com o passar do tempo, a junção escamocolunar move-se na direção do orifício externo por meio do processo de metaplasia escamosa, na qual o epitélio colunar sobre a ectocérvix é gradualmente convertido em epitélio escamoso estratificado. Inicialmente, o epitélio metaplásico é fino e imaturo, mas fica mais espesso e mais maduro, tornando-se eventualmente epitélio escamoso estratificado. Microscopicamente, a junção escamocolunar raramente demonstra uma transição abrupta de epitélio



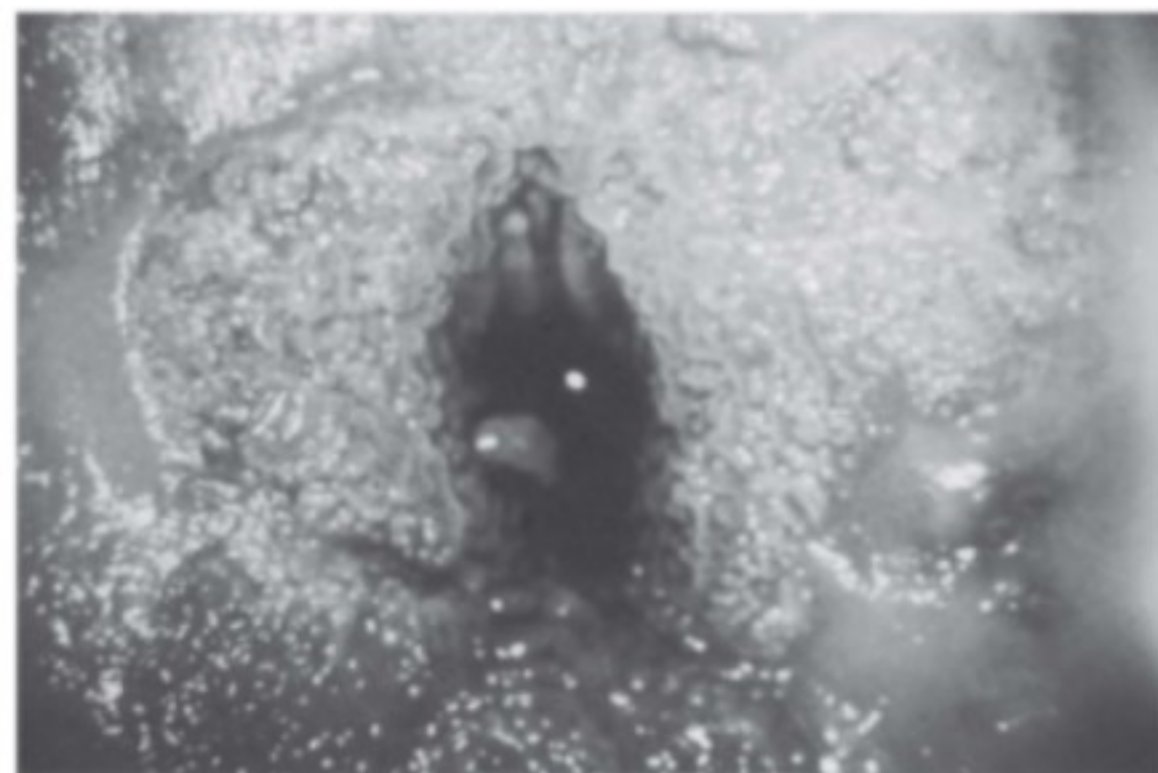
▲ **Figura 40-8** Transição abrupta, junção escamocolunar.



▲ **Figura 40-9** Epitélio metaplásico na junção escamocolunar.



▲ **Figura 40-10** Epitélio escamoso mostrando mudanças histológicas de infecção por papilomavírus humano.



▲ **Figura 40-11** Visão colposcópica de padrão viliforme de ectopia cervical.

escamoso para colunar, mas, em vez disso, tem uma zona de metaplasia escamosa imatura (Figuras 40-8 e 40-9). Na colposcopia, a ectopia cervical tem um padrão viliforme fino (Figuras 40-10 e 40-11). Essa mudança de uma membrana mucosa de uma camada única de epitélio colunar para uma do epitélio escamoso estratificado pode ser acelerada durante três períodos da vida de uma mulher: existência fetal, adolescência e durante a primeira gravidez.

Quando a mulher atinge a quinta década de vida, a junção escamocolunar recua para dentro do canal endocervical e a ectocérvice é completamente coberta por epitélio escamoso. No processo, as criptas e fendas de epitélio colunar são transpostas e podem ser ocluídas, obstruindo a saída de muco, produzindo os cistos de Naboth típicos, comuns da cérvix.

INFECÇÕES CERVICAIS

► Considerações gerais

Anualmente três milhões de mulheres são diagnosticadas com cervicite. As causas mais comuns de cervicite infecciosa são *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, vírus do herpes simples (HSV), papilomavírus humano (HPV) e tricomoniase, *Mycoplasma genitalium*, citomegalovírus e vaginose bacteriana (abordada no Capítulo 43). A cervicite muitas vezes é assintomática e pode não ser diagnosticada por algum tempo. Se não tratada, a cervicite pode resultar em doença inflamatória pélvica e por fim levar a um risco mais alto de infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica. Avanços na colposcopia e teste de sensibilidade para doenças infecciosas têm permitido melhor avaliação das causas de cervicite aguda e crônica. Os métodos de teste de gonorreia incluem coloração de Gram uretral, cultura no meio Thayer-Martin, sondas de DNA e técnicas de ampliação de DNA. O teste para clamídia pode ser realizado usando técnicas de ampliação de ácido nucleico nas amostras da cérvix ou de urina. Para infecção por HPV, citologia cervical (teste de Papanicolaou) e teste de HPV são utilizados com colposcopia e biópsia para detecção de doença por HPV. Os

sinais de cervicite são causados por edema e vascularidade aumentada, fazendo a cérvice parecer inchada e avermelhada. A presença de hipervascularidade, eritema e ectopia pode ser encontrada com metaplasia escamosa ou com mudanças inflamatórias que requerem terapia. A cervicite pode ser diagnosticada histologicamente quando leucócitos polimorfonucleares, linfócitos ou histiócitos são observados. A cérvice está em contato direto com a vagina e é exposta a agentes virais, bacterianos, fúngicos e parasitários. As infecções cervicais ocorrem na ausência de doença vaginal. Por meio de contato sexual, a cérvice pode ser infectada com *N gonorrhoeae*, *C trachomatis*, HSV, HPV e *Mycoplasma* spp. Como muitas mulheres são assintomáticas, é importante rastrear mulheres em populações de alto risco como aquelas com múltiplos parceiros e aquelas com uso inconsistente de preservativos. As pacientes diagnosticadas com gonorreia ou clamídia possuem risco de infecção com outras doenças sexualmente transmitidas (DSTs). Deve-se oferecer aconselhamento e teste para sífilis, hepatite B e HIV, bem como teste para HPV.

► Patogênese

C trachomatis e *N gonorrhoeae* são infecções sexualmente transmitidas (ISTs) que comumente causam endocervicite, bem como infecções do trato reprodutivo superior. Mais de 1,1 milhão de casos de *C trachomatis* e 350.000 casos de *N gonorrhoeae* foram relatados nos Estados Unidos em 2007. Como a *C trachomatis* é muitas vezes "silenciosa", uma infecção não diagnosticada, em andamento, pode ascender para dentro da cavidade endometrial até as trompas de Falópio, causando salpingite, bem como peritonite pélvica. Com a cérvice como um reservatório, o organismo pode infectar o feto durante sua passagem pelo canal de parto. A *C trachomatis* transmitida aos olhos causa tracoma e conjuntivite de inclusão ou pneumonia ao recém-nascido.

Como nas infecções por *Chlamydia*, *N gonorrhoeae* primeiro causa uma infecção cervical, que pode ascender, infectando o endométrio e as trompas de Falópio. A infecção ascendente para qualquer agente pode ocorrer no final da menstruação quando não há tampão mucoso protetor. Como na *C trachomatis*, *N gonorrhea* pode ser transmitida aos recém-nascidos durante o parto vaginal, causando oftalmia neonatal.

A síndrome de Fitz-Hugh-Curtis ou peri-hepatite é uma complicação rara geralmente causada por *N trachomatis* e *N gonorrhoeae* e é caracterizada por aderências entre o fígado e o peritônio parietal.

Existem dois tipos de HSV, o herpes-vírus simples tipo 1 (HSV-1) e o herpes-vírus simples tipo 2 (HSV-2). Embora o HSV-2 cause a maioria das infecções por herpes genital, o HSV-1, a etiologia do herpes labial ou vesícula febril, causa algumas infecções por meio de contato oral-genital ou genital-genital. A infecção por HSV produz lesões cervicais similares às aquelas encontradas na vulva. Primeiro a lesão é vesicular e depois torna-se uma úlcera. As infecções primárias podem ser extensas e graves, produzindo sintomas constitucionais de febre de grau baixo, mialgia e mal-estar que duram aproximadamente duas semanas. As úlceras curam sem formação de cicatriz. Uma vez que ocorre a infecção, mesmo após a cura, o vírus continua

residindo nas células nervosas da área afetada durante a vida. As recidivas de HSV são menos graves nos sintomas e na duração. O HSV é encontrado nas lesões causadas por infecção por HSV, mas a disseminação viral também pode ocorrer em pacientes assintomáticas sem lesões aparentes. As mulheres com infecção ativa ou com disseminação de HSV assintomática por pele de aparência normal podem infectar seus bebês durante o parto vaginal. Aquelas com teste de HSV positivo próximo do termo são aconselhadas a realizar cesariana.

O HPV é disseminado pelo contato pele-pele. As mulheres com lesões vulvares por HPV devem ser avaliadas para lesões cervicais por HPV e infecção. As lesões cervicais são mais planas do que as verrugas genitais (condiloma acuminado) vistas na vulva e na pele perianal. De fato, elas muitas vezes são invisíveis a olho nu, tornando-se visíveis apenas após aplicação de uma solução diluída de ácido acético (epitélio acetobranco) ou por exame colposcópico (epitélio branco, mosaicismo e pontilhado grosseiro). Existem mais de 120 tipos de HPV. Os tipos de baixo risco 6, 11, 42, 43, 44, 54 e 55 estão associados com lesões benignas da cérvice, ao passo que os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 e 56 são considerados de alto risco e encontrados em associação com neoplasia intraepitelial cervical e cânceres invasivos. Cerca de 70% das infecções resolvem-se em um ano e 90% em dois anos. A infecção por HPV persistente pode progredir para lesões pré-cancerosas e, com o passar do tempo, progridem para câncer cervical.

► Prevenção

Abstinência e o uso de preservativos e de métodos de barreira para proteção durante a relação sexual são as estratégias mais importantes para prevenção de cervicite. Embora a recomendação de evitar contato sexual com pessoas infectadas seja correta, muitas mulheres não sabem se seus parceiros têm uma IST, e muitos desses parceiros, se infectados, são assintomáticos. Como a clamídia e a gonorreia são mais prevalentes em adultos jovens entre 19 e 25 anos de idade e possuem complicações significativas a longo prazo, o rastreamento anual para essas duas infecções é aconselhado em populações de alto risco, independentemente se elas têm sintomas. Outras populações "em risco" incluem aquelas que possuem múltiplos parceiros sexuais, usam preservativos de forma irregular, possuem uma história prévia de ISTs e indivíduos que se envolvem em outros comportamentos de alto risco (p.ex., usuários de drogas no passado ou atualmente); contudo, esses diferentes fatores de risco podem ser difíceis de avaliar.

Como as pacientes assintomáticas possuem risco similar ao das mulheres sintomáticas de desenvolver complicações, também é importante detectar infecção em pacientes assintomáticas.

Tratar parceiros afetados ao mesmo tempo em que a mulher é tratada é importante para prevenir reinfeção. Aconselhar as pacientes e seus parceiros sexuais também pode ser útil.

A detecção e o tratamento de cervicite na gravidez têm benefícios de saúde importantes para o feto e o recém-nascido. Por exemplo, as mulheres grávidas devem ser rastreadas para sífilis e HIV na primeira consulta pré-natal (ver Capítulo 43). As mulheres com uma história de HSV devem ser rastreadas próximo do

termo (ver o Capítulo 43). As mulheres com alto risco de parto prematuro devem ser examinadas para vaginose bacteriana (ver Capítulo 43).

O reconhecimento imediato e o reparo apropriado de lacerações cervicais diminuem o risco de estenose cervical e de incompetência cervical em gestações futuras.

Quando a histerectomia é realizada, se possível, a cérvix deve ser removida para minimizar o risco de doenças cervicais. Embora alguns profissionais recomendem reter a cérvix no momento da histerectomia para manter a função sexual ou o suporte vaginal, estudos clínicos não fornecem evidência para sustentar essa recomendação.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Cervicite aguda — Secreção vaginal purulenta é o sinal e o sintoma primário de cervicite aguda. Algumas mulheres apresentam sangramento vaginal, com maior frequência após a relação sexual, embora o sangramento intermenstrual e o sangramento durante o exame também possam ocorrer. A aparência da secreção varia, dependendo do patógeno — muitas vezes secreção espessa e viscosa é observada na infecção por gonorreia, espumosa e branco-esverdeada na infecção por tricomona, branca e tipo coágulo na candidíase e fina e cinza na vaginose bacteriana. Um odor de amina ou de peixe é liberado quando a secreção é combinada com hidróxido de potássio na vaginose bacteriana. Queimação e prurido vulvar podem ser sintomas proeminentes de cervicite.

As infecções por clamídia podem produzir uma secreção purulenta a partir de uma cérvix avermelhada, congesta, ou podem ser relativamente assintomáticas, sem sinais visíveis. A secreção mucopurulenta da infecção por clamídia muitas vezes não é distinguida daquela da infecção por gonorreia. Na inspeção, a cérvix infectada por *N gonorrhoeae* revela uma cérvix edematosa e agudamente inflamada, com uma secreção purulenta a partir do orifício externo. Na infecção por tricomona, uma aparência de morango cobre a ectocérvice e pode se estender para a mucosa vaginal adjacente. Na candidíase, um exsudato caseoso branco pode ser difícil de limpar e, uma vez retirado, normalmente deixa áreas hemorrágicas pontilhadas.

A cervicite gonorreica ou por *Chlamydia* pode ser acompanhada por uretrite com frequência, urgência e disúria. Se alguma infecção estiver associada com salpingite aguda, os sinais e sintomas incluirão peritonite pélvica. Sangramento após relação sexual ou manchas intermenstruais podem ocorrer devido à hiperemia da cérvix infectada associada com áreas que sangram livremente. A friabilidade cervical com sangramento ocorre quando esfregaços endocervicais são obtidos.

Achados colposcópicos de cervicite aguda revelam uma microangioarquitetura alterada com aumento acentuado nos capilares superficiais, que, quando vistos pelas pontas, podem mostrar um padrão de “pontilhado” difuso. A tricomoníase é exemplificada por capilares em formato de grampo duplo característicos. Em um processo inflamatório, o quadro colposcópico é difuso, com margens mal definidas em contraste com as mudanças vasculares agudamente demarcadas e localizadas

associadas com neoplasia intraepitelial (Capítulo 48). Os cânceres invasivos podem ser secundariamente infectados, portanto, além das mudanças colposcópicas associadas à malignidade, aquelas relacionadas à inflamação também estão presentes.

2. Cervicite crônica — Na cervicite crônica, a leucorreia pode ser o sintoma principal. Embora não seja tão profusa como na cervicite aguda, a secreção pode causar irritação vulvar. A secreção pode ser francamente purulenta e de cor variável, ou pode simplesmente ser muco espesso, viscoso, turvo. O sangramento intermenstrual ou após relação sexual pode ocorrer. Sintomas associados podem ser dor abdominal inferior, dor na região lombossacra, dismenorreia, dispareunia, polaciúria, urgência e disúria.

A inspeção da cérvix cronicamente infectada muitas vezes revela apenas secreção anormal, com a parte superior da vagina parecendo normal.

B. Achados laboratoriais

1. Colorações e esfregaços — A cervicite mucopurulenta é definida como evidência de material purulento na inspeção de uma cérvix inflamada junto com 10 ou mais leucócitos polimorfonucleares por campo microscópico de alta potência vistos na coloração de Gram da secreção. Na cervicite aguda com *N gonorrhoeae*, a sensibilidade da coloração de Gram para detecção de diplococos é de apenas 50%. Assim, o uso de coloração de Gram para o diagnóstico não é recomendado em mulheres devido a sua baixa sensibilidade em detectar a infecção. A identificação de organismos flagelados móveis nos exames a fresco com solução salina sugere *Trichomonas vaginalis*. Nas pacientes sintomáticas, com sinais sugerindo *Trichomonas*, um teste adicional de ampliação de ácido nucleico e um teste de cultura podem ser necessários. A vaginose bacteriana pode ser vista no exame a fresco com solução salina pela cobertura de células epiteliais com bactérias chamadas de “clue-cells”. A vaginose bacteriana é diagnosticada usando os critérios de Amsell: secreção amarelado-esbranquiçada homogênea fina, presença de “clue-cells” no microscópio, pH vaginal acima de 4,5 e odor de peixe ao adicionar solução de hidróxido de potássio 10% alcalina. A presença de três desses critérios confirmará o diagnóstico de vaginose bacteriana. As infecções por cândida podem ser vistas nas preparações de hidróxido de potássio, com a presença distinta de hifas.

2. Detecção de agentes específicos que causam infecções cervicais — Previamente, a cultura era o método preferido para detectar infecção. A cultura de *N gonorrhoeae* é realizada no meio de ágar sanguíneo ou de Thayer-Martin. Embora a cultura tenha excelente especificidade, a sensibilidade não ultrapassa 70% nas mulheres. A cultura pode ser influenciada pelo modo como a amostra é coletada, condições de transporte, procedimentos de cultura e identificação de uma cultura positiva.

Mais recentemente, a infecção é detectada mais seguramente com métodos de ampliação de ácido nucleico tais como reação em cadeia da polimerase (PCR), ampliação mediada por transcrição e ampliação de deslocamento de filamento. O benefício de usar ampliação de ácido nucleico é sua alta sensibilidade e

especificidade (82 a 100%). A amostra pode ser obtida de forma não invasiva de um *swab* vulvar ou da urina, com amostras de urina não esterilizadas tendo maior sensibilidade do que o teste cervical. Esses testes também permitem a detecção simultânea de *N gonorrhoeae* e *C trachomatis* a partir da mesma amostra. A sensibilidade com as amostras de urina e da cérvice é similar para *C trachomatis*, mas a sensibilidade para *N gonorrhoeae* é mais alta com o *swab* cervical. Imunoensaio enzimático e anti-corpo fluorescente direto contam com a detecção de antígeno e possuem uma sensibilidade que varia de 70 a 80%, mas a amostra ainda requer teste invasivo usando um *swab* a partir da cérvice ou da uretra.

A infecção por HSV pode ser detectada por cultura viral, PCR e anticorpo fluorescente direto. Muitos laboratórios estão mudando para ensaios sem cultura tais como PCR, que oferecem sensibilidade e especificidade altas.

A sífilis é detectada usando os testes não treponêmicos de reagina plasmática rápida ou do VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) e confirmação subsequente com ensaio de micro-hemaglutinação para *Treponema pallidum* (MHA-TP), testes do anticorpo treponêmico fluorescente-absorvido (FTA-ABS).

Combinar o teste de HPV com citologia cervical parece ser a estratégia mais efetiva para detectar patologia cervical anormal. A citologia cervical com teste de HPV é realizada pela primeira vez em mulheres aos 21 anos de idade, independentemente da idade de início da atividade sexual, devido ao risco baixo de câncer em mulheres com menos de 21 anos de idade. Se a citologia é normal e o teste de HPV é negativo, o rastreamento de acompanhamento é feito a cada três anos. Se a citologia é anormal, aconselha-se colposcopia com biópsia direcionada.

3. Estudos do sangue — Na cervicite não complicada que não é acompanhada por salpingite, a contagem de leucócitos pode ser normal. Com a salpingite, uma leucocitose é comum com uma contagem de leucócitos elevada. A taxa de sedimentação eritrocitária pode ser levemente elevada.

► Citopatologia

Até recentemente, o esfregaço de Papanicolaou era a ferramenta primária para examinar as alterações patológicas relacionadas à neoplasia cervical. As mudanças celulares de displasia leve (lesão intraepitelial escamosa de grau baixo [LIE]), displasia moderada a grave (carcinoma *in situ* [CIS], LIE de grau alto) e câncer invasivo podem ser delineados no teste citológico.

Mudanças nas células epiteliais associadas com inflamação cervical podem ser difíceis de distinguir daquelas relacionadas à doença neoplásica. Aumento nuclear, aglutinação de cromatina, hipercromatismo e nucléolos, bem como eosinofilia citoplásmica e membranas celulares mal-definidas, são achados não específicos de "atipia citológica". Poucas células inflamatórias podem ser vistas na lâmina de citologia, em particular imediatamente antes, durante e imediatamente depois da menstruação. Contudo, grandes números de leucócitos polimorfonucleares ou de histiócitos indicam uma cervicite aguda. Quando as células inflamatórias são tão densas que as células epiteliais são obscurecidas, o esfregaço deve ser repetido após o processo inflamatório ter sido tratado.

A avaliação da citologia cervical também pode ajudar no diagnóstico de infecções cervicais específicas. Às vezes, um diagnóstico específico pode ser feito por identificação de organismos infecciosos ou por observação de mudanças nas células epiteliais características de um tipo específico de infecção. Por exemplo, formas de tricomonas e de fungos podem ser identificadas diretamente nas lâminas citológicas. A infecção por HPV é caracterizada por aumento de células epiteliais escamosas, multinucleação e efeito "halo" perinuclear de coilocitose. Células aumentadas, multinucleadas com citoplasma de vidro moído e núcleos contendo corpos de inclusão são indicativos de infecção por HSV.

► Histopatologia das infecções cervicais

As infecções por *N gonorrhoeae* e *C trachomatis* produzem uma reação inflamatória aguda não específica de edema e vascularidade aumentada e a cérvice torna-se inchada e avermelhada. A aparência macroscópica de cervicite aguda deve ser distinguida clínica e histologicamente de ectopia cervical. A infecção causa hiperfunção do epitélio glandular, produzindo um exsudato purulento ou mucopurulento abundante e muco misturado com células inflamatórias. Microscopicamente, edema do estroma e infiltração por leucócitos polimorfonucleares são vistos, e alguma membrana mucosa pode ser desnudada. À medida que a infecção aguda diminui, o inchaço e a vermelhidão desaparecem e os leucócitos polimorfonucleares são substituídos por linfócitos, células plasmáticas e macrófagos — o quadro histológico de cervicite crônica. Quase todas as mulheres que já deram à luz podem ter achados característicos de cervicite crônica na biópsia que não são importantes a menos que elas também tenham sinais e sintomas clínicos de cervicite.

► Diagnóstico diferencial

A cervicite não infecciosa pode resultar dos efeitos de hormônios endógenos ou exógenos sobre a mucosa cervicovaginal. Quando secreção cervical é observada, o exame bimanual pode ajudar no diagnóstico de infecção pélvica com os sinais clínicos de dor ao movimento cervical e endurecimento.

A cervicite infecciosa deve ser distinguida da neoplasia intraepitelial cervical. Isso pode ser dificultado porque as condições inflamatórias também podem resultar em atipia epitelial no exame citológico. A colposcopia é um adjunto útil (ver Capítulo 48). Citologia cervical e exame histológico por curetagem e biópsia endocervical podem ajudar a distinguir cervicite crônica de neoplasia cervical.

► Complicações

A cervicite por *N gonorrhoeae* ou por *C trachomatis* é muitas vezes complicada por salpingite e doença inflamatória pélvica, que são associadas com um risco aumentado de infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica. A ocorrência de cervicite gonorreica ou clamídica nas mulheres infectadas por HIV está associada com disseminação aumentada de HIV-1 que, sucessivamente, aumenta a infecciosidade dessas mulheres. Embora uma história de infecções genitais seja mais comum entre

mulheres com carcinoma da cérvix, esses agentes não aumentam o risco de desenvolver câncer.

► Tratamento

Selecionar o tratamento para cervicite depende da natureza da infecção, se a paciente está grávida ou amamentando, seus planos para futura gravidez, a gravidade da infecção cervical conforme indicado pela presença ou ausência de fatores de complicação como salpingite, e tratamento prévio. A instrumentação deve ser evitada durante a cervicite aguda para minimizar o risco de infecção ascendente.

A. Cervicite aguda

O tratamento da cervicite aguda é direcionado em diagnosticar um organismo específico; o tratamento é então direcionado conforme o caso.

1. Tricomoníase — O metronidazol é utilizado para tratar infecção por *T vaginalis*. O metronidazol pode ser administrado como 2 g por via oral em uma dose única ou tinidazol 2 g via oral em uma dose única, ou alternativamente como metronidazol 500 mg duas vezes ao dia por sete dias. Qualquer um desses esquemas possui taxas de cura de aproximadamente 90 a 95%. As pacientes devem ser aconselhadas a não utilizar álcool durante o tratamento. A abstinência de álcool deve continuar por 24 horas após o tratamento com metronidazol e por 72 horas após o uso de tinidazol. As mulheres grávidas devem receber 2 g oralmente como uma dose única; aquelas que estão amamentando devem parar de amamentar por 12 a 24 horas. Os parceiros sexuais devem ser tratados e a relação sexual deve ser evitada até que as mulheres e seus parceiros estejam curados. Formas tópicas de metronidazol são menos eficazes (menos de 50%) do que as preparações orais.

2. Candidíase — A candidíase é tratada com mais eficácia com medicamentos da família dos azóis aplicados de forma tópica. Isso irá resultar em alívio dos sintomas. O curso de tratamento pode ser de um, três ou sete dias, dependendo da gravidade da infecção. Os tratamentos efetivos incluem 5g de butoconazol a 2% em creme intravaginal por três dias, 5 g de clotrimazol a 1% em creme intravaginal por 7 a 14 dias, comprimido vaginal de 100 mg de clotrimazol por sete dias, 5 g de miconazol 25 em creme intravaginal por sete dias, supositório vaginal de 200 mg de miconazol por três dias ou de 100 mg por sete dias. Uma dose única de 150 mg de fluconazol via oral é um tratamento eficaz.

3. Vaginose bacteriana — Ver Capítulo 43, Doenças sexualmente transmitidas e infecções pélvicas.

4. *C trachomatis* — *C trachomatis* pode ser tratada com 1 g de azitromicina via oral em uma dose única ou alternativamente com doxiciclina, 100 mg, duas vezes ao dia por sete dias. Os tratamentos alternativos com base de eritromicina 500 mg via oral, quatro vezes ao dia por sete dias, etilsucinato de eritromicina 800 mg via oral, quatro vezes ao dia por sete dias ou 300 mg de

ofloxacina via oral, duas vezes ao dia por sete dias, ou 500 mg de levofloxacina via oral, uma vez ao dia por sete dias são sugeridos. Na gravidez, pode-se administrar 1 g de azitromicina via oral em uma dose única ou 500 mg de amoxicilina via oral três vezes ao dia por sete dias; alternativamente, a eritromicina também pode ser utilizada. Doxiciclina, ofloxacina e levofloxacina são contraindicados na gravidez. Devido à alta taxa de coinfeção com *N gonorrhoeae* e *C trachomatis* (de até 42%), quando a infecção por *N gonorrhoeae* é encontrada, recomenda-se que as pacientes também recebam tratamento para *C trachomatis*.

5. *N gonorrhoeae* — A cervicite devido a *N gonorrhoeae* pode ser tratada com 125 mg de ceftriaxona administrada via intramuscular em uma dose única, 400 mg de cefixima via oral em uma dose única, 500 mg de ciprofloxacina via oral em uma dose única, ou 400 mg de ofloxacina ou 250 mg de levofloxacina via oral em uma dose única. Na gravidez, as fluoroquinolonas devem ser evitadas. Elas também não devem ser utilizadas por pacientes que residem ou que possam ter adquirido infecções na Europa, no Oriente Médio, na Ásia, no Pacífico (incluindo o Havaí) ou na Califórnia devido ao *N gonorrhoeae* resistente à quinolona (QRNG) crescente nessas áreas (ver os Capítulos 43 e 44 e as orientações de 2006 do Centers for Disease Control and Prevention para tratamento de DSTs para recomendações completas).

B. Cervicite crônica

Vários estudos demonstraram que achados microscópicos de 10 ou mais leucócitos polimorfonucleares por campo de alta potência não se correlacionam com infecção específica usando teste mais sensível para *N gonorrhoeae* e *C trachomatis*. Portanto, uma paciente assintomática com cervicite crônica que não tem teste positivo para DST não precisa ser tratada.

Os procedimentos cirúrgicos podem ser úteis para tratamento de cervicite crônica sintomática, especialmente na ausência de um patógeno infeccioso ou evidência de displasia. Criocirurgia, eletrocauterização e terapia com *laser* têm sido usadas, embora haja um risco alto de recidiva e risco de lesão cervical.

► Tratamento de complicações

A. Hemorragia cervical

A hemorragia cervical após procedimentos cirúrgicos como biópsia por conização, eletrocauterização, excisão com alça, criocirurgia, ou vaporização a *laser* requer ligadura por sutura de vasos hemorrágicos. Para sangramento menos intenso, a coagulação tópica direcionada de áreas de sangramento com solução de Monsel ou nitrato de prata é bem-sucedida. A eletrocauterização também pode ser benéfica.

B. Salpingite

A inflamação das trompas de Falópio normalmente necessita da administração de um antibiótico de amplo espectro. A administração intravenosa pode ser aconselhada para obter níveis de antibiótico adequados.

C. Leucorreia

Secreção cervical persistente após tratamento pode indicar infecção persistente ou reinfecção. Deve-se realizar teste e administrar tratamento antibiótico seletivo.

D. Estenose cervical

A cirurgia cervical é uma causa comum de estenose cervical, e amenorreia secundária após o procedimento cirúrgico sugere estenose cervical. A incapacidade de inserir um dilatador de 2,5 mm de diâmetro é consistente com estenose cervical. Ela é tratada por dilatação do canal cervical.

E. Infertilidade

Normalmente, muco cervical no meio do ciclo aumenta o transporte de espermatozoides pelo canal cervical. Os fatores que influenciam a produção de muco cervical normal podem ter um impacto sobre a fertilidade. Eles incluem fatores cirúrgicos (cauterização, congelamento ou vaporização) ou remoção (por conização ou excisão com alça) das células glandulares endocervicais e de infecções cervicais. O tratamento inclui baixa dose de estrogênio por uma semana antes da ovulação ou inseminação intrauterina com espermatozoides lavados e incubados.

INFECÇÕES GRANULOMATOSAS DA CÉRVICE

Tuberculose, sífilis terciária e granuloma inguinal raramente apresentam-se como lesões cervicais crônicas. Quando presentes, nódulos cervicais, ulcerações ou tecido de granulação podem produzir um exsudato inflamatório crônico caracterizado histologicamente por linfócitos, células gigantes e histiócitos. A aparência macroscópica da cérvice pode ser difícil de distinguir de carcinoma da cérvice.

► Tuberculose

Desde 1986, a incidência de tuberculose nos Estados Unidos tem aumentado, particularmente entre afro-americanos, hispânicos e asiáticos. Um pouco do aumento tem sido atribuído à epidemia de HIV. No passado, a tuberculose genital era responsável por apenas 1% das pacientes com doença inflamatória pélvica; contudo, nos países europeus e asiáticos, a ocorrência varia de 5 a 13%. Com números crescentes de imigrantes para os Estados Unidos e com a elevação na incidência de aids nas mulheres americanas, um aumento na incidência de tuberculose pélvica pode ocorrer. A tuberculose geniturinária é comumente secundária à infecção em outra parte do corpo, normalmente pulmonar, mas doença pulmonar ativa pode ser documentada em apenas um terço das pacientes. A disseminação vascular é responsável por infecção das trompas de Falópio em quase todas as pacientes com tuberculose genital e o envolvimento do endométrio acompanha em 90%. A doença cervical pode ocorrer por extensão direta ou por disseminação linfática, mas é rara, ocorrendo em apenas 1% dos casos. As manifestações clínicas principais de envolvimento pélvico e cervical são dor abdominal, sangramento irregular e sintomas constitucionais. A cérvice pode estar hipertrofiada e nodular,

sem qualquer lesão visível. O exame com espécúlo pode demonstrar uma lesão ulcerativa ou uma lesão papilar, assemelhando-se, assim, a doença neoplásica.

O diagnóstico de tuberculose da cérvice deve ser feito por biópsia. Histologicamente, a doença é caracterizada por tubérculos que sofrem caseificação central. Como essas lesões podem ser causadas por outras entidades como amebíase, esquistossomíase, brucelose, tularemia, sarcoidose e reação de corpo estranho, o bacilo do tubérculo deve ser demonstrado por colorações ácido-resistentes ou cultura.

O leitor é direcionado para outros textos para os detalhes do tratamento médico de tuberculose genital. Muitas pacientes se recuperam por meio de tratamento médico isolado. As pacientes que respondem mal ou que possuem outros problemas (p.ex., tumores, fístulas) podem requerer histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral após uma tentativa de quimioterapia.

DOENÇAS INFECCIOSAS RARAS DA CÉRVICE

Linfogranuloma venéreo, uma infecção por clamídia, e cancroide, causada por *Haemophilus ducreyi*, pode atacar a cérvice junto com outras áreas do trato reprodutor.

Actinomicose cervical pode ocorrer como um resultado de contaminação por instrumentos e por dispositivos intrauterinos. A lesão cervical pode ser um tumor nodular, úlcera, ou fístula. Recomenda-se terapia com sulfonamida ou com penicilina prolongada.

Esquistossomíase da cérvice é secundária ao envolvimento das veias pélvicas e uterinas pelo trematódeo sanguíneo *Schistosoma haematobium*. Esquistossomíase cervical pode produzir um grande crescimento papilar que ulcera e sangra ao contato, assemelhando-se ao câncer cervical. Em outras circunstâncias a esquistossomíase pode ser encontrada em pólipos endocervicais e pode estar associada com sangramento intermenstrual e após relação sexual. Um ovo ocasionalmente pode ser identificado em uma amostra de biópsia obtida da lesão granulomatosa cervical. Contudo, o diagnóstico normalmente é feito recuperando-se o parasita da urina e das fezes. Testes químicos, sorológicos e intradérmicos para esquistossomíase estão disponíveis.

Cistos equinocócicos podem envolver a cérvice. O tratamento consiste em excisão cirúrgica.

ANORMALIDADES CÍSTICAS DA CÉRVICE

► Cistos de Naboth

Os cistos de Naboth se desenvolvem quando uma fenda ou túnel de epitélio endocervical colunar torna-se coberto por metaplasia escamosa. Eles aparecem macroscopicamente como translúcidos ou amarelos e podem variar de diâmetro desde poucos milímetros até 3 cm.

► Cistos mesonéfricos

Resíduos microscópicos do ducto mesonéfrico (de Wolff) são muitas vezes vistos profundamente nos fundos de saco vaginais laterais externamente na cérvice normal. Às vezes, eles se tornam císticos, formando estruturas de até 2,5 mm de diâmetro, alinhados por epitélio cuboide. Eles podem ser confundidos com

cistos de Naboth situados profundamente, mas sua localização e as células tipo wolffianas que revestem os cistos servem como características de distinção úteis.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. *Obstet Gynecol* 2010;116:469-472. PMID: 20664421.

Anttila T, Saikku P, Koskela P, et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;285:47-51. PMID: 11150108.

Batalden K, Bria C, Biro FM. Genital herpes and the teen female. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:319-321. PMID: 18082851.

Black CM, Marrazzo J, Johnson RE, et al. Head-to-head multicenter comparison of DNA probe and nucleic acid amplification tests for *Chlamydia trachomatis* infection in women performed with an improved reference standard. *J Clin Microbiol* 2002;40:3757-3763. PMID: 12354877.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2002;51 (RR-6):1-78. PMID: 12184549.

Chow TW, Lim BK, Vallipuram S. The masquerades of female pelvic tuberculosis: case reports and review of literature on clinical presentations and diagnosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2002;28:203-210. PMID: 12452262.

Cook RL, Hutchison SL, Østergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Ann Intern Med* 2005;142:914-925. PMID: 15941699.

Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies of HPV testing primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-1101. PMID: 16586444.

Dalgic H, Kescu NK. Laser therapy in chronic cervicitis. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:64-66. PMID: 11409476.

Holder NA. Gonococcal infections. *Pediatr Rev* 2008;29:228-234. PMID: 18593752.

Bernal KL, Fahmy L, Remmenga S, Bridge J. Embryonal rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) of the cervix presenting as a cervical polyp treated with fertility-sparing surgery and adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2004;95:243-246. PMID: 15385139.

H, Byrne M, Goldin R, Jenkins C. Tuberculosis of the cervix: case presentation and a review of the literature. *Sex Transm Infect* 2002;78:62-63. PMID: 11872864.

Lanham S, Herbert A, Basarab A, Watt P. Detection of cervical infections in colposcopy clinic patients. *J Clin Microbiol* 2001;39:2946-2950. PMID: 11474018.

Marrazzo JM. Mucopurulent cervicitis: No longer ignored, but still misunderstood. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:333-349. PMID: 15963875.

Marrazzo JM, Handsfield HH, Whittington WL. Predicting chlamydial and gonococcal cervical infection: implications for management of cervicitis. *Obstet Gynecol* 2002;100:579-584. PMID: 12220782.

McClelland RS, Wang CC, Mandaliya K, et al. Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. *AIDS* 2001;15:105-110. PMID: 11192850.

Mehta SD, Rothman RE, Kelen GD, Quinn TC, Zenilman JM. Unsuspected gonorrhea and chlamydia in patients of an urban adult emergency department? A critical population for STD control intervention. *Sex Transm Dis* 2001;28:33-39. PMID: 11196043.

Moore SG, Miller WC, Hoffman IF, et al. Clinical utility of measuring white blood cells on vaginal wet mount and endocervical gram stain for the prediction of chlamydial and gonococcal infections. *Sex Transm Dis* 2000;27:530-538. PMID: 11034527.

Myziuk L, Romanowski B, Brown M. Endocervical Gram stain smears and their usefulness in the diagnosis of *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect* 2001;77:103-106. PMID: 11287687.

Nucci MR. Symposium part III: tumor-like glandular lesions of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:347-359. PMID: 12352183.

Singh S, Gupta V, Modi S, Rana P, Duhan A, Sen R. Tuberculosis of uterine cervix: a report of two cases with variable clinical presentation. *Trop Doct* 2010;40:125-126. PMID: 20305116.

US Preventive Services Task Force. Screening for Chlamydial infection: Recommendations and rationale. *Am J Prev Med* 2001;20(3 Suppl):90-94. PMID: 11306237.

Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-1836. PMID: 11410191.

Wright TC Jr, Subbarao S, Ellerbrock TV, et al. Human immunodeficiency virus 1 expression in the female genital tract in association with cervical inflammation and ulceration. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:279-285. PMID: 11228474.

NEOPLASIAS BENIGNAS DA CÉRVIX

1. Pólipos cervicais

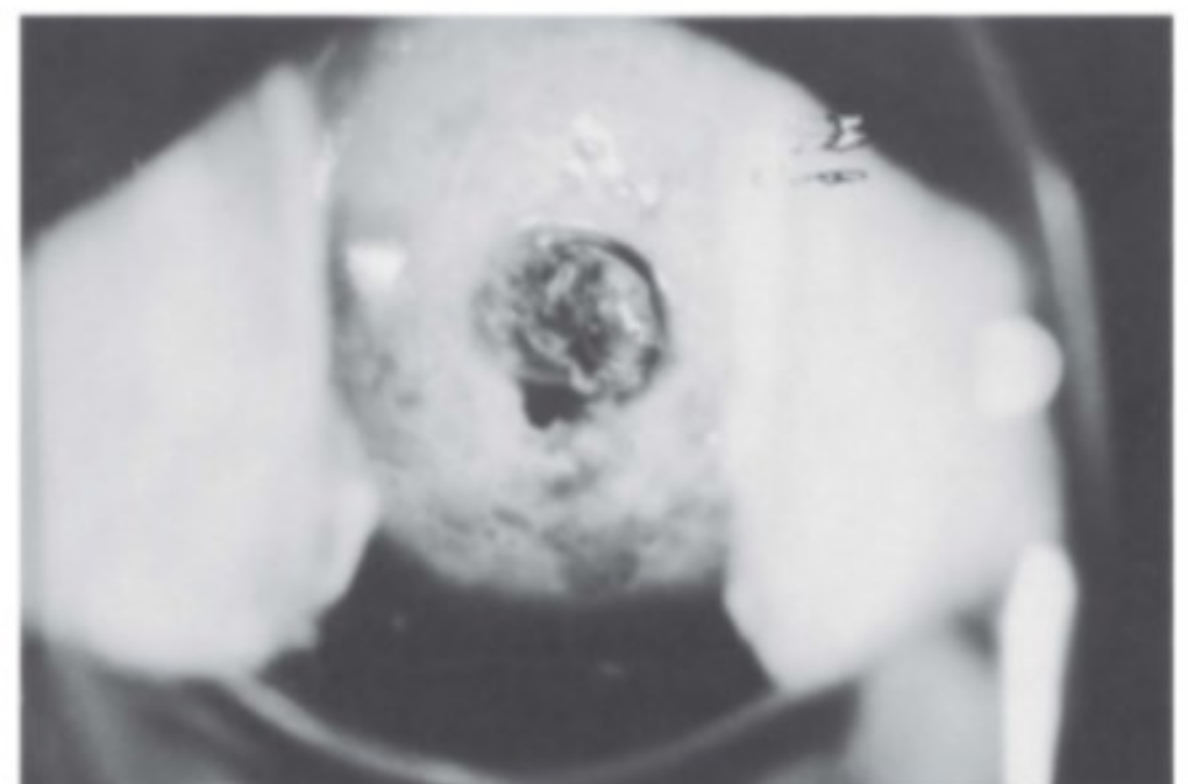


FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Sangramento intermenstrual ou após relação sexual.
- Uma protrusão pediculada, vermelha, macia, a partir do canal cervical no orifício externo.
- O exame microscópico confirma o diagnóstico de pólio benigno.

► Considerações gerais

Os pólipos cervicais são neoplasias pequenas, pediculadas, muitas vezes sésseis da cérvix. A maioria se origina da endocérvice; poucos surgem a partir da porção (Figura 40-12). Eles são compostos de um estroma de tecido conectivo vascular e são



▲ Figura 40-12 Pólio cervical.

cobertos por epitélio colunar, escamocolunar ou escamoso. Os pólipos são relativamente comuns, especialmente em multiparas com mais de 20 anos de idade. Eles são raros antes da menarca, mas um pólipo ocasional pode se desenvolver após a menopausa. Os pólipos assintomáticos muitas vezes são descobertos no exame pélvico de rotina. Muitos são benignos, mas todos devem ser removidos e submetidos a exame patológico porque pode ocorrer mudança maligna. Além disso, alguns cânceres cervicais apresentam-se como uma massa polipoide.

Os pólipos surgem como um resultado de hiperplasia focal da endocérvice. Se isso for devido à inflamação crônica, uma capacidade de resposta local anormal ao estímulo hormonal ou uma congestão vascular localizada de vasos sanguíneos cervicais não é conhecida. Eles são encontrados com frequência junto com hiperplasia endometrial, sugerindo que o hiperestrogenismo desempenha um papel etiológico significativo. Muitas estruturas polipoides são vasculares, muitas vezes são infectadas e são submetidas a deslocamento ou torção. Secreção aumentada e sangramento após relação sexual são sintomas comuns.

Os pólipos endocervicais normalmente são crescimentos frágeis, vermelhos, em forma de chama. Os pólipos variam de poucos milímetros de extensão e de diâmetro até tumores grandes de 2 a 3 cm de diâmetro e vários centímetros de comprimento. Esses pólipos geralmente são presos à mucosa endocervical próximos do orifício externo por um pedículo estreito, mas ocasionalmente a base é ampla. No exame microscópico, o estroma de um pólipo é composto de tecido conectivo fibroso contendo inúmeros vasos pequenos no centro. Com frequência há extravazamento de sangue e infiltração acentuada do estroma por células inflamatórias (neutrófilos polimorfonucleares, linfócitos e células plasmáticas). O epitélio superficial assemelha-se ao da endocérvice, variando de células colunares estacadas típicas até áreas que mostram metaplasia escamosa e epitélio escamoso estratificado maduro. A superfície muitas vezes tem muitas pregas, como a maioria da mucosa endocervical normal.

Os pólipos ectocervicais são opacos, de cor de carne, lisos e arredondados ou alongados, muitas vezes com um pedículo amplo. Eles surgem das células externas da cérvice e têm menos probabilidade de sangrar do que os pólipos endocervicais. Microscopicamente, os pólipos ectocervicais são mais fibrosos do que os pólipos endocervicais, com poucas ou nenhuma glândula de muco, e são cobertos por epitélio escamoso estratificado.

A alteração metaplásica de ambos os tipos de pólipos é comum. Inflamação, muitas vezes com necrose na ponta (ou mais extensamente), é típica dos dois tipos de pólipos.

A incidência de alteração maligna em um pólipo cervical é estimada em menos de 1%. O carcinoma de célula escamosa é o tipo mais comum de malignidade, embora tenham sido relatados adenocarcinomas. O câncer endometrial pode envolver o pólipo secundariamente. Sarcoma raramente se desenvolve dentro de um pólipo.

O sarcoma botrioide, um rabdomiossarcoma embrionário da cérvice (ou da parede vaginal) que se assemelha a pequenas uvas amarelas ou cor-de-rosa, contém músculo estriado e outros elementos mesenquimais. Ele é extremamente maligno.

Como os pólipos são um foco potencial de câncer, eles devem ser examinados rotineiramente para características malignas na remoção.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O sangramento intermenstrual ou após relação sexual é o sintoma mais comum de pólipos cervicais. Leucorreia (secreção mucosa branca ou amarela) e menorragia também têm sido associadas com pólipos cervicais.

O sangramento vaginal anormal é muitas vezes relatado. O sangramento na pós-menopausa é descrito com frequência por mulheres mais velhas. No cenário de infertilidade, é razoável removê-los visto que são um fator de contribuição potencial.

Os pólipos cervicais aparecem como projeções lisas, vermelhas, semelhantes a um dedo, a partir do canal cervical. Eles em geral têm aproximadamente 1 a 2 cm de extensão e 0,5 a 1 cm de diâmetro. Geralmente eles são tão macios que podem ser sentidos pelo dedo do examinador.

B. Achados do raio X

Os pólipos na região mais alta do canal endocervical podem ser demonstrados por histerossalpingografia ou por histerossonografia com infusão de solução salina.

C. Achados laboratoriais

A citologia vaginal revelará sinais de infecção e muitas vezes células levemente atípicas. Os estudos do sangue e da urina não são úteis.

D. Exame especial

Um pólipo na parte alta do canal endocervical pode ser visto com a ajuda de um espéculo endocervical especial ou por histeroscopia. Alguns pólipos são encontrados apenas no momento de D&C diagnóstica na investigação de sangramento anormal.

► Diagnóstico diferencial

As massas que se projetam da cérvice podem ser polipoides, mas não são necessariamente pólipos. O adenocarcinoma do endométrio ou o sarcoma endometrial pode se apresentar como uma massa no orifício externo ou se estendendo além. Secreção e sangramento geralmente ocorrem.

Os pólipos típicos são fáceis de diagnosticar por inspeção macroscópica, mas crescimentos ulcerados e de aparência atípica devem ser distinguidos de outros miomas pediculados submucosos pequenos ou de pólipos endometriais que surgem na parte inferior do útero. Qualquer um desses crescimentos pode resultar em dilatação da cérvice, apresentando-se dentro do orifício e se assemelhando a pólipos cervicais. Produtos da concepção, geralmente a decídua, podem passar pela cérvice e se assemelhar a uma massa de tecido polipoide, sem outros sinais e sintomas de gravidez. Condilomas, miomas submucosos e carcinomas polipoides são diagnosticados por exame microscópico.

► Complicações

Os pólipos cervicais podem ser infectados, alguns por estafilococos virulentos, estreptococos ou outros patógenos. Infecções

graves ocasionalmente acompanham instrumentação para a identificação ou remoção de pólipos. Um antibiótico de amplo espectro deve ser administrado no primeiro sinal ou sintoma de disseminação da infecção.

A salpingite aguda pode ser iniciada ou exacerbada por polipectomia.

É insensato remover um pólipo grande e depois realizar uma histerectomia vários dias mais tarde. A peritonite pélvica pode complicar o último procedimento. Recomenda-se uma demora de várias semanas ou de um mês entre a polipectomia e a histerectomia.

► Tratamento

A. Medidas médicas

Teste apropriado para secreção cervical deve ser realizado conforme indicado, e o tratamento, administrado se houver infecção.

B. Medidas específicas

A maioria dos pólipos pode ser removida no consultório médico. A base do pólipo é agarrada com fórceps e torcida até o crescimento ser extraído, geralmente causando pouco sangramento. Quando se realiza polipectomia, é importante cauterizar sua base para reduzir as chances do sangramento e para diminuir a taxa de recidiva. Pólipos grandes e aqueles com inserções sesséis podem requerer excisão em uma sala de operação para permitir a administração de anestesia, uso de um histeroscópio e controle de qualquer sangramento.

Se a cérvix for macia, distendida ou definitivamente dilatada e o pólipo for grande, a histeroscopia deve ser realizada, especialmente se o pedículo não estiver prontamente visível. A exploração das cavidades cervicais e uterinas com o histeroscópio permite identificação adicional de outros pólipos. Todo tecido deve ser enviado para um patologista para ser examinado por causa de possíveis condições pré-malignas ou malignas subjacentes.

► Prognóstico

A remoção de pólipos cervicais simples, solitários, é geralmente curativa.

2. Papilomas da cérvix



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Assintomáticos.
- Projeção papilar a partir da ectocérvice.
- A presença de cilócitos com ou sem atipia citológica.
- Identificação colposcópica.

► Considerações gerais

Os papilomas cervicais são neoplasias benignas encontrados na ectocérvice. As neoplasias consistem em dois tipos: (1) A

projeção papilar solitária típica a partir da ectocérvice, composta de um núcleo central de tecido conectivo fibroso coberto por epitélio escamoso estratificado. Essa é uma neoplasia benigna verdadeiro e a causa é desconhecida. (2) Condilomas da cérvix, que podem estar presentes em várias formas, desde uma área levemente elevada na ectocérvice que aparece branca após aplicação de ácido acético (na colposcopia) até o condiloma acuminado típico. Esses geralmente são múltiplos e são causados por infecção por HPV, uma DST. Lesões similares da vagina e da vulva estão muitas vezes, mas nem sempre, presentes. A evidência de infecção por HPV pode ser encontrada em 1-2% das mulheres examinadas citologicamente. A incidência é muito mais alta em mulheres que procuram clínicas de DST.

► Prevenção

A contracepção com preservativos e outros métodos de barreira pode prevenir infecção primária e reinfecção.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Não existem sintomas característicos de papilomas cervicais; eles são muitas vezes descobertos no exame pélvico de rotina ou no exame colposcópico para displasia revelada pelo esfregaço de Papanicolaou.

B. Achados laboratoriais

Achados citológicos de coilólitos — células escamosas com halos claros perinucleares — são fortemente sugestivos de infecção por HPV. Células escamosas displásicas são muitas vezes encontradas em associação com coilócitos. O teste do tipo de HPV de secreções cervicais ou vaginais pode ser usado para determinar se existem tipos de risco oncogênico. A biópsia do epitélio envolvido revela papilomatose e acantose. Mitoses podem ser frequentes, mas, na ausência de alteração neoplásica, as células possuem características nucleares regulares. Os coilócitos predominam nas células superficiais.

► Complicações

A neoplasia intraepitelial está associada com determinados tipos de infecção por HPV (ver Neoplasia Intraepitelial Cervical, Capítulo 48). A infecção com HPV em qualquer lugar do trato genital, vulva, vagina, ou cérvix, aumenta o risco de desenvolvimento de carcinoma de célula escamosa da cérvix.

► Tratamento

Os papilomas solitários devem ser cirurgicamente retirados e submetidos a exame patológico. Da mesma forma, as biópsias colposcopicamente direcionadas de condilomas planos devem ser submetidas a exame histopatológico. Os condilomas planos podem ser completamente removidos com um instrumento de biópsia se eles forem pequenos. Lesões mais extensas podem precisar de crioterapia, excisão com alça ou vaporização a laser.

A displasia associada com infecção por HPV deve ser tratada de acordo com a gravidade e a extensão do processo displásico (ver Neoplasia Intraepitelial Cervical, Capítulo 48).

► Prognóstico

Como todo o trato genital inferior é uma área-alvo para infecção por HPV, é necessário um acompanhamento de longo prazo com atenção para a cérvice, a vagina e a vulva.

3. Leiomiomas da cérvice

A escassez de elementos de músculo liso no estroma cervical tornam incomuns os leiomiomas que surgem na cérvice. A razão de leiomioma de corpo/leiomioma cervical é de 12:1.

Embora os miomas em geral sejam múltiplos no corpo, os miomas cervicais são muitas vezes solitários e podem ser grandes o suficiente para preencher toda a cavidade pélvica, comprimindo a bexiga, o reto e os ureteres (Figura 40-13). Macroscópica e microscopicamente, eles são idênticos aos leiomiomas que surgem em qualquer parte do útero.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os leiomiomas cervicais são muitas vezes silenciosos e não produzem sintomas, a menos que se tornem muito grandes. Os sintomas resultam de pressão sobre os órgãos adjacentes tais como bexiga, reto ou tecidos moles do paramétrio, ou obstrução do canal cervical. A frequência e urgência em urinar são o resultado de compressão da bexiga. Ocasionalmente ocorre retenção urinária como um resultado de pressão contra a uretra. Pode ocorrer sangramento vaginal importante. Hematométra pode se desenvolver com obstrução da cérvice.

Se a direção do crescimento é lateral, pode haver obstrução ureteral com hidronefrose. Invasão retal causa constipação. Pode ocorrer dispareunia se o tumor ocupa a vagina. Leiomiomas cervicais grandes na gravidez, devido à sua localização, diferente daqueles que envolvem o corpo, podem causar distocia de tecidos moles, prevenindo a descida da parte de apresentação na pelve. Os leiomiomas cervicais de tamanho significativo podem ser prontamente apalpados no exame bimanual.

B. Imagem

Um raio X simples pode demonstrar o padrão calcificado mosqueado típico associado com leiomiomas cervicais. A histerografia pode definir distorção do canal endocervical. A urografia



▲ **Figura 40-13** Leiomioma cervical grande preenchendo a pelve verdadeira.

intravenosa pode demonstrar deslocamento ou obstrução ureteral. A ultrassonografia transvaginal ou RM pode ser útil para determinar o tamanho e a localização.

► Tratamento

Leiomiomas cervicais assintomáticos, pequenos, não requerem tratamento. Se os leiomiomas se tornarem sintomáticos, a remoção pode ser feita via ressecção histeroscópica. Se leiomiomas múltiplos adicionais estiverem presentes e não puderem ser ressecados com o histeroscópio, embolização da artéria uterina, miomectomia abdominal ou histerectomia pode ser indicada, dependendo do desejo da paciente de preservar a fertilidade.

Por causa da proximidade do ureter pélvico com a cérvice, o ureter possui risco de dano na operação envolvendo um leiomioma cervical. Dissecar os ureteres ou a colocação de *stent* pode prevenir sua lesão.

► Prognóstico

A recorrência de miomas cervicais após remoção cirúrgica é rara.

Varras M, Hadjilira P, Polyzos D, Tsikini A, Akrivis CH, Tsouroulas M. Clinical considerations and sonographic findings of a large nonpedunculated primary cervical leiomyoma complicated by heavy vaginal haemorrhage: a case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003;30:144-146. PMID: 12854862.

Distúrbios benignos dos ovários e oviductos

Ofer Lavie, MD

41



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Massa anexial benigna refere-se não apenas a anormalidades ovarianas, mas também a massas que se originam na trompa de Falópio (gravidez ectópica, piossalpinge), ovários (cisto ovariano, abscessos tubo-ovarianos, torção anexial), ligamentos uterinos, massas uterinas laterais (miomas) e trato gastrointestinal (diverticulite, apendicite) e até no sistema urinário (rim pélvico).
- ▶ Massas anexiais benignas que se originam do sistema genital são comuns em mulheres em idade fértil e são causadas por cistos fisiológicos ou por neoplasias benignas.
- ▶ Muitas massas anexiais são descobertas incidentalmente e o manejo dessas massas benignas é determinado por sua apresentação.
- ▶ A avaliação dessas massas deve ser feita de acordo com o algoritmo mostrado na Figura 41-1, incluindo uma história completa da paciente, exame físico, testes laboratoriais e modalidades de imagem.

▶ Achados clínicos

A história da paciente inclui revisão de sua idade e história familiar mais precisamente para a ocorrência de cânceres familiares ovarianos. Um exame físico completo deve ser realizado, incluindo pesquisa de nódulos e exame das mamas, do abdome e da pelve. Em muitos casos os estudos radiológicos, incluindo ultrassonografia da pelve e às vezes tomografia computadorizada (TC), seriam de maior importância na avaliação da paciente com uma massa anexial (Fig. 41-1). Uma maneira de abordar a massa anexial é pensar nela em relação à idade da paciente. Para a mulher jovem, a maioria dos cistos ovarianos é benigna: cistos foliculares hemorrágicos do corpo lúteo e cistos dermóides são comuns nessa faixa etária; contudo, anormalidades tubárias, incluindo gestações ectópicas e sequelas de infecção tubária devem ser fortemente consideradas (Quadro 41-1). Por outro lado, a maioria dos cânceres ovarianos ou tubários ocorrem na pós-menopausa.

▶ Diagnóstico diferencial

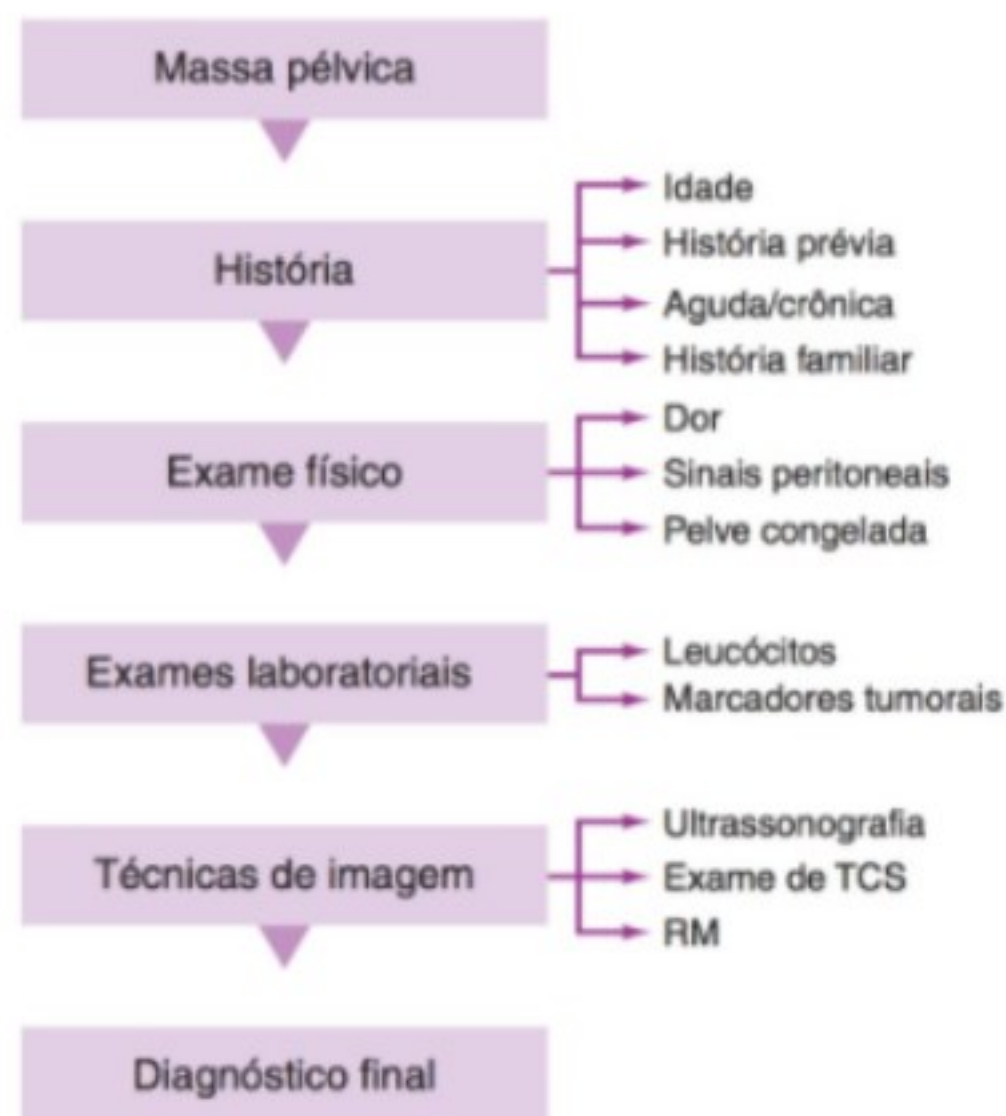
O desafio clínico em avaliar uma massa anexial é distinguir entre uma massa benigna e maligna (Quadro 41-1) ou achados que indiquem uma necessidade de intervenção ou de tratamento *versus* massas que podem ser acompanhadas de forma conservadora (Fig. 41-2). Em geral, quando não há suspeita de malignidade, e se clinicamente a paciente está estável, então o manejo expectante é indicado, visto que muitos desses cistos são de natureza fisiológica e estima-se que eles regridam com o passar do tempo.

As pacientes devem ser reavaliadas seis semanas após a apresentação inicial, e as massas persistentes devem ser consideradas potencialmente benignas ou neoplasias malignas que precisam de avaliação cirúrgica.

▶ Tratamento

A intervenção cirúrgica é indicada quando uma paciente é sintomática devido à hemorragia de um cisto rompido, torção ovariana, ou falha de tratamentos prévios, como, por exemplo, falha no tratamento de um abscesso anexial. O risco de malignidade deve sempre ser avaliado e excluído (ver Capítulo 50 para verificar avaliação apropriada). A exclusão de um processo neoplásico deve ser realizada principalmente por meio do uso de técnicas de imagem. Por exemplo, índices ultrassonográficos como sugeridos no Quadro 41-2 devem indicar se a massa anexial possui alto risco de conter um processo neoplásico.

O diagnóstico patológico por secção congelada durante a cirurgia pode ajudar a determinar qual tipo de tratamento é indicado; contudo, em uma paciente jovem, o diagnóstico final e o tratamento de uma malignidade anexial devem se basear na análise definitiva (blocos de parafina), em vez do estudo de congelamento porque o exame patológico de amostras congeladas pode às vezes levar a decisões cirúrgicas incorretas. Para a maioria dos cistos ovarianos benignos, a laparoscopia é o método preferido devido a seu curto tempo de recuperação, bem como menos dor, perda de sangue e custo total comparada à laparotomia. Mesmo cistos ovarianos extremamente grandes (alcançando o umbigo e mais acima) hoje em dia estão sendo tratados laparoscopicamente.



▲ **Figura 41-1** Rastreamento para avaliação de uma massa anexial.

Uma abordagem laparoscópica é recomendada se o cisto parecer benigno na avaliação pré-operatória (Quadro 41-2). Para muitas pacientes jovens, a cistectomia ovariana é favorecida sobre a ooforectomia a fim de preservar a fertilidade.

Ginsburg KA, McGinnis KT. Ovarian cystectomy: Perioperative considerations and operative technique. *Oper Tech Gynecol Surg* 2000;5:224.

Jermy K, Luise C, Bourned T. The characterization of common ovarian cysts in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:140-144. PMID: 11251923.

Manjunath AP, Pratapkumar, Sujatha K, Vani R. Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecol Oncol* 2001;81:225-229. PMID: 11330953.

AUMENTO FISIOLÓGICO: CISTOS FUNCIONAIS

CISTOS FOLICULARES



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ O cisto funcional mais comum é o cisto folicular.
- ▶ Os cistos foliculares (Fig. 41-3) variam de diâmetro entre 3 a 8 cm.
- ▶ Histologicamente, eles são vistos como revestidos por uma camada interna de células da granulosa e uma camada externa de células da teca interna que podem ou não ser luteinizadas.

Quadro 41-1 Diagnóstico diferencial de massas anexiais

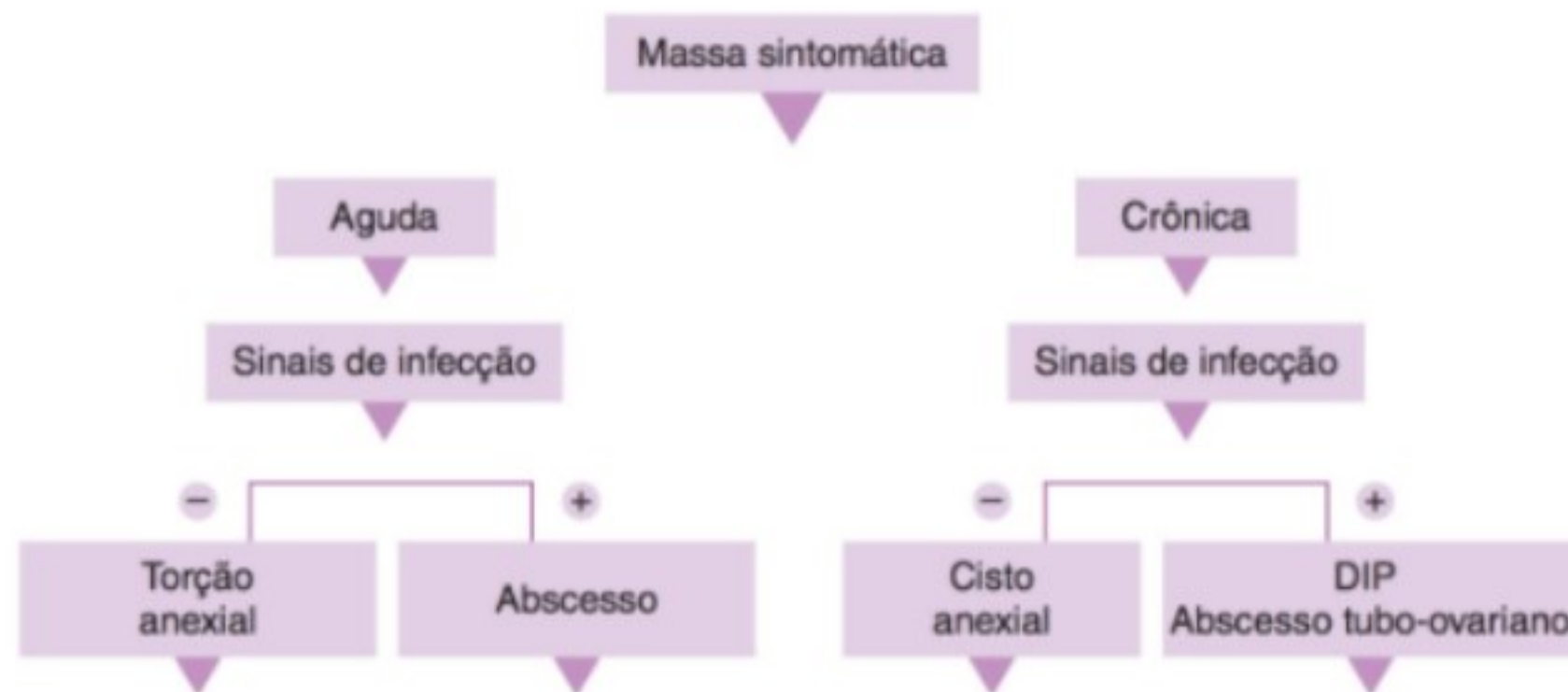
Gravidez
Intrauterina
Tubária
Abdominal
Massas ovarianas ou anexiais
Cistos funcionais
Massas inflamatórias
Complexo tubo-ovariano
Neoplasia
Benigna
Maligna
Cistos paraovarianos ou paratubários
Miomas intraligamentosos
Massas não ginecológicas
Abscesso diverticular
Abscesso do apêndice
Cisto peritoneal
Fezes no sigmoide
Condições menos comuns que devem ser excluídas
Rim pélvico
Carcinoma do colo, reto, apêndice
Carcinoma da trompa de Falópio
Tumores retroperitoneais (meningocele sacral anterior)
Sarcoma uterino ou outros tumores malignos

▶ Patogênese

Esses cistos resultam de uma falha na ovulação, mais provavelmente secundárias a distúrbios na liberação das gonadotrofinas hipófise. O líquido do folículo incompletamente desenvolvido não é reabsorvido, produzindo um cisto folicular aumentado.

▶ Achados clínicos

Os cistos foliculares geralmente são assintomáticos, embora sangramento e torção possam ocorrer. Cistos grandes podem causar dor pélvica intensa, dispareunia e ocasionalmente sangramento uterino anormal associado a um distúrbio do padrão ovulatório.



▲ **Figura 41-2** Rastreamento para fazer o diagnóstico de uma massa anexial.

▶ Tratamento

A maioria dos cistos foliculares desaparece de forma espontânea dentro de 60 dias sem tratamento. O uso de anticoncepcional combinado oral (ACO) tem sido muitas vezes recomendado para ajudar a estabelecer um ritmo normal; contudo, dados recentes mostram que essa prática pode não produzir resolução mais rápida do que o manejo expectante.

A aspiração de cistos foliculares era realizada no passado; contudo, dados recentes sugerem que o valor diagnóstico desse procedimento é relativamente baixo e os cistos maiores do que 8 cm no diâmetro máximo possuem uma tendência de 95% de recorrer após um procedimento de aspiração.

Allias F, Chanoz J, blache G, Thivolet-Bejui F, Vancina S. Value of ultrasound-guided fine needle aspiration in the management of ovarian and paraovarian cysts. *Diag Cytopathol* 2000;22:70-80. PMID: 10649515.

Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG. Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women *Contraception* 2002;66:153-157. PMID: 12384202.

MacKenna A, Fabres C, alam V, Morales V. Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study. *Hum Reprod* 2000;15:2567-2569. PMID: 11098028.

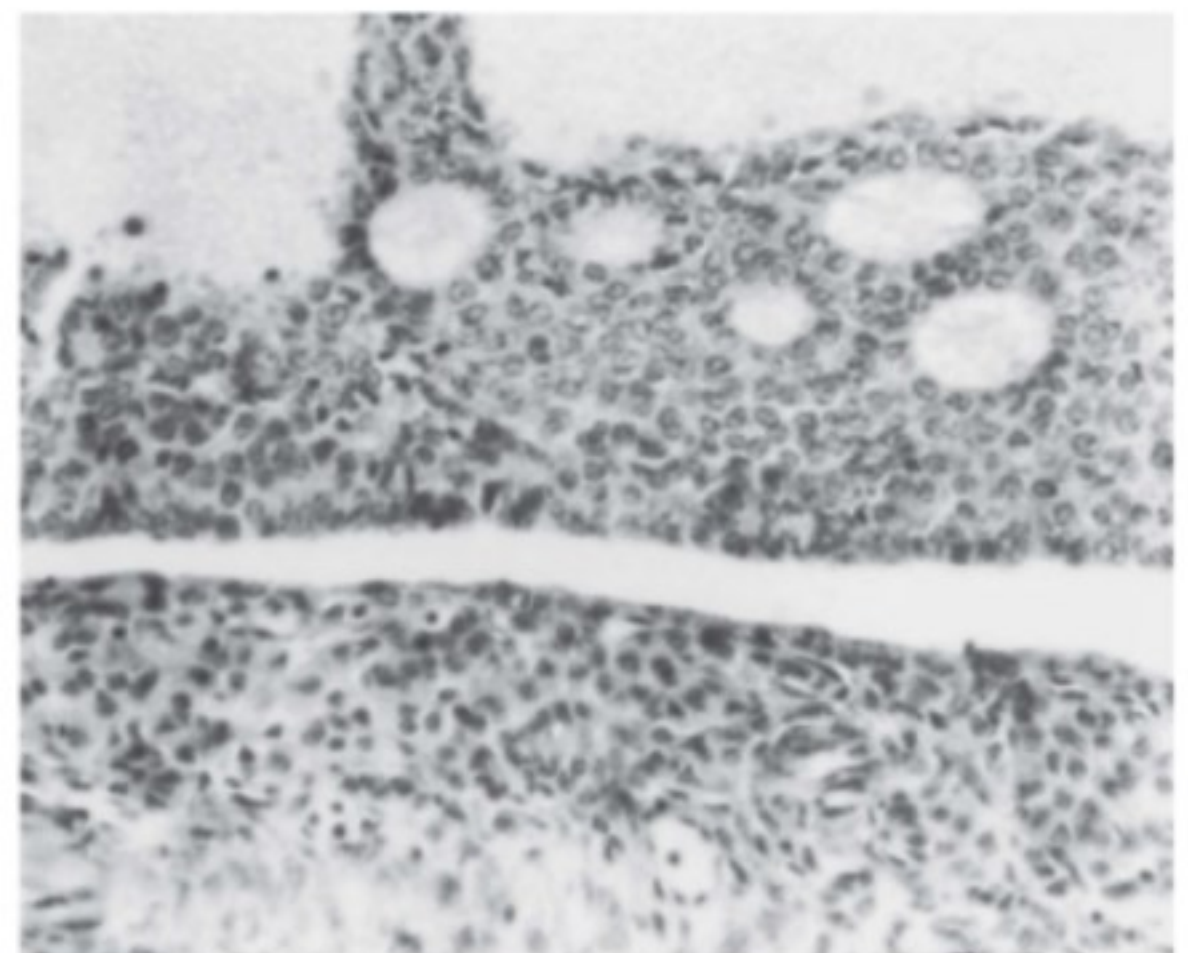
Quadro 41-2 Característica ultrassonográfica para discriminação entre massa anexial benigna e maligna

	Benigna	Maligna
Componentes sólidos	—	+
Irregularidades de contornos	—	+
Unilocular	+	—
Septado	—	+
Individualização de projeções papilares	—	+
Índice de Doppler (Resistência)	Alta	Baixa

CISTOS DE CORPO LÚTEO (DA GRANULOSA LUTEÍNICA)

▶ Achados clínicos

Estes são cistos uniloculares de parede fina que variam de 3 a 11 cm de tamanho. Após a ovulação normal, as células da granulosa que revestem o folículo tornam-se luteinizadas. No estágio de vascularização, o sangue se acumula na cavidade central, produzindo o corpo hemorrágico. A reabsorção do sangue então resulta em um corpo lúteo, que é definido como um cisto quando cresce mais de 3 cm. Um cisto de corpo lúteo persistente pode causar dor ou sensibilidade local. Ele também pode estar associado com amenorreia ou atraso na menstruação, simulando assim o quadro clínico de uma gravidez ectópica. Um cisto de



▲ **Figura 41-3** Parede de um cisto folicular mostrando a proliferação de células da granulosa com corpos de Call-Exner finos na porção superior da figura. Eles parecem estar afastados das células da teca subjacente.

corpo lúteo pode estar associado com torção do ovário, causando dor intensa, ou pode se romper e sangrar e nesse caso a paciente apresenta sinais peritoneais e abdome agudo.

► Tratamento

Laparoscopia ou laparotomia é geralmente requerida para controlar a hemorragia dentro da cavidade peritoneal e/ou desfazer a torção dos anexos. A menos que se desenvolvam complicações agudas, a terapia sintomática é indicada. Como nos cistos foliculares, os cistos de corpo lúteo geralmente regridem após um ou dois meses nas pacientes que menstruam e o uso de ACO tem sido recomendado apesar do benefício ser questionável.

Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000154. PMID: 10796696.

Jermy K, Luise C, Bourne T. The characterization of common ovarian cysts in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:140-144. PMID: 11251923.

CISTOS DA TECA LUTEÍNICA

► Achados clínicos

Níveis elevados de gonadotrofina coriônica podem produzir cistos da teca luteínica e dessa forma são vistos em pacientes com mola hidatidiforme ou coriocarcinoma e em pacientes sujeitados à terapia com clomifeno ou com gonadotrofina coriônica. Raramente, eles são vistos na gravidez normal. Os cistos são revestidos por células da teca que podem ou não ser luteinizadas e podem ou não ter células da granulosa. Eles geralmente são bilaterais e são preenchidos com líquido claro, cor de palha. Os sintomas abdominais são mínimos, embora uma sensação de peso pélvico ou dor intensa possa ser descrita. A ruptura do cisto pode resultar em sangramento intraperitoneal. Sinais e sintomas continuados de gravidez, especialmente hiperêmese e parestesias nas mamas, são relatados.

► Tratamento

Os cistos desaparecem espontaneamente após o término da gravidez molar, tratamento do coriocarcinoma ou interrupção do tratamento de fertilidade; contudo, tal resolução pode levar meses para ocorrer. A cirurgia é reservada para complicações como torção e hemorragia.

ENDOMETRIOMAS

► Achados clínicos

Nas mulheres com endometriose, focos de endometriose sobre a superfície ovariana podem desenvolver uma parede fibrosa e manifestar formação de cistos como resultado do acúmulo de líquido e de sangue. Esses cistos endometriais variam de vários milímetros até mesmo 10 cm de tamanho. Os endometriomas também são chamados de "cistos achocolatados" porque contêm

sangue castanho e espesso. Aderências delgadas ou fibroides a partir desses cistos para a parede pélvica lateral, fundo de saco e trompas de Falópio são comuns e podem obscurecer a visualização do cisto.

Os endometriomas normalmente são associados com dores pélvicas crônicas, dispareunia, dismenorreia e infertilidade.

► Diagnóstico diferencial

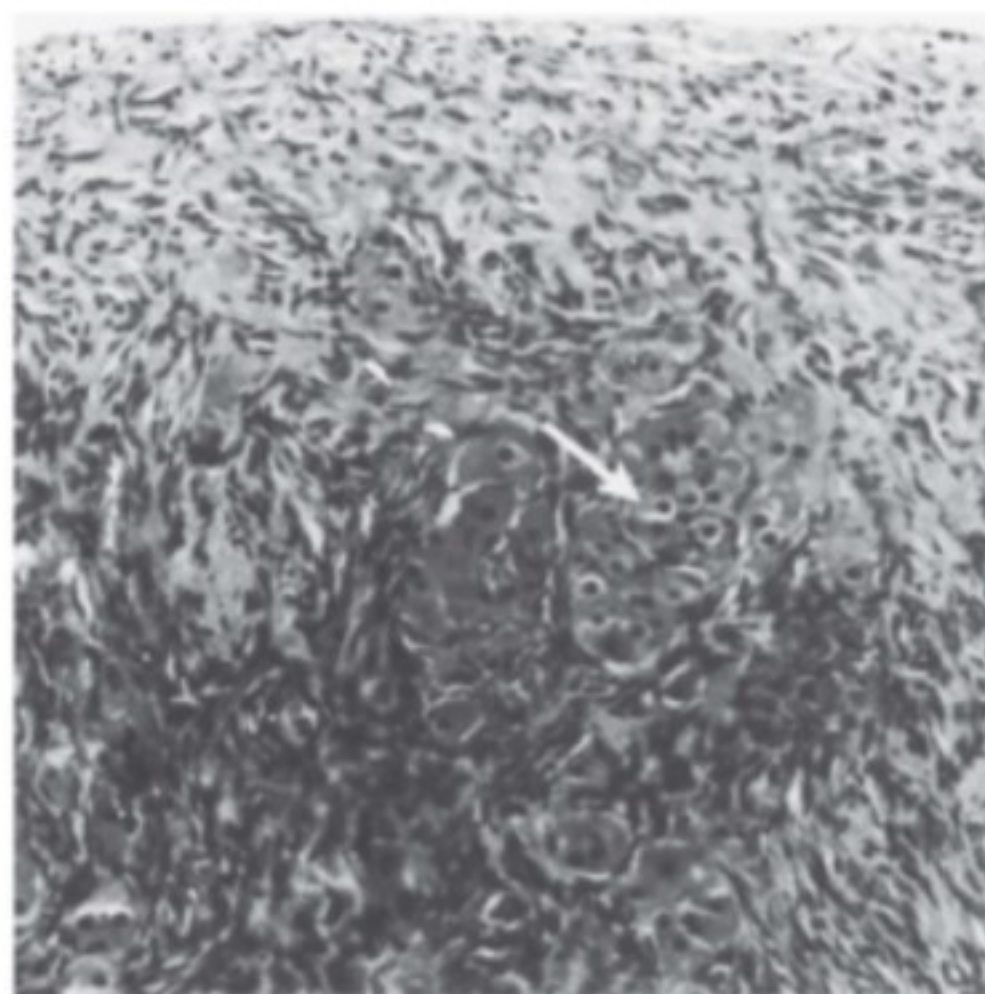
O marcador de tumor CA-125 é comumente elevado nessas formas de cistos, o que cria um problema clínico grave na distinção entre esses cistos e os tumores epiteliais malignos.

De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: Pathophysiology and management. *Lancet* 2010;376:730-738. PMID: 20801404.

HIPERTECOSE

► Achados clínicos

Hipertecose, ou tecomatose, comumente não produz aumento macroscópico do ovário (Fig. 41-4). Assim, as lesões são demonstradas apenas por exame histológico da gônada excisada. Elas são caracterizadas por ninhos de células do estroma demonstrando citoplasma aumentado, simulando as mudanças vistas na teca normal após estimulação por gonadotrofina hipofise. Nas mulheres que estão na pré-menopausa, a hipertecose está associada com virilização e achados clínicos similares àqueles vistos na doença ovariana policística (ver o próximo texto). Essas alterações também podem estar associadas a sangramento na pós-menopausa e à hiperplasia endometrial.

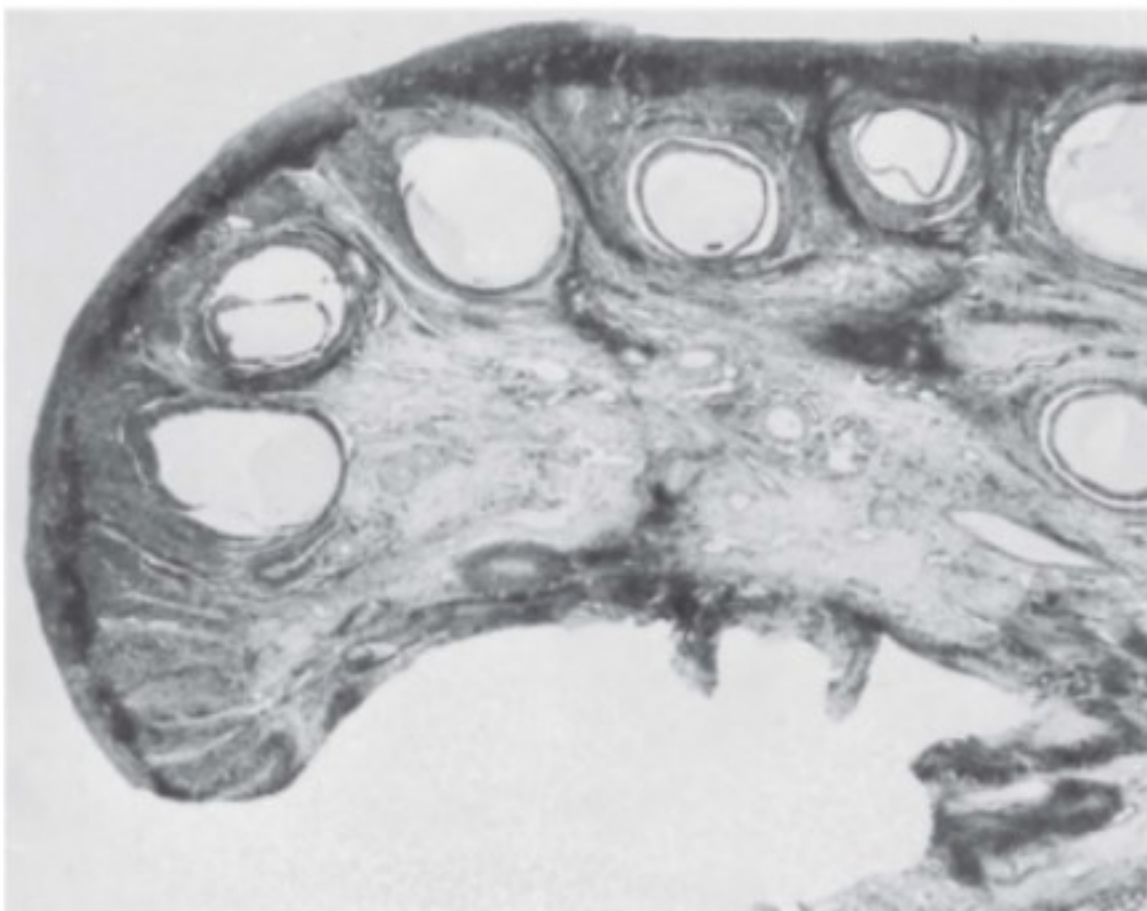


▲ **Figura 41-4** Na hipertecose, ninhos de células estromáticas luteinizadas eosinofílicas arredondadas são encontrados no córtex ovariano.

SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO (SÍNDROME DE STEIN-LEVENTHAL)

Achados clínicos

A síndrome do ovário policístico (SOP) é caracterizada por anovulação persistente que pode levar a manifestações clínicas, incluindo ovários policísticos e aumentados de volume, amenorreia ou oligomenorreia secundária, obesidade, hirsutismo e infertilidade. A síndrome tem uma prevalência de 5 a 10%, com variação entre raças e etnias. Aproximadamente, 50% das pacientes são hirsutas e 30 a 75% são obesas. Um diagnóstico presumível de SOP muitas vezes pode ser feito com base na história e no exame inicial. De acordo com o consenso de um grupo internacional, a síndrome pode ser diagnosticada se pelo menos duas das seguintes condições estiverem presentes: oligomenorreia ou amenorreia, hiperandrogenismo, e ovários policísticos na ultrassonografia. Os ovários policísticos têm sido chamados de "ovários de ostras" porque são aumentados e "esclerocísticos" com superfícies lisas, peroladas sem indentações. Muitos cistos foliculares pequenos, cheios de líquido, ficam sob o córtex superficial fibroso espessado (Fig. 41-5). Normalmente observa-se luteinização da teca interna e ocasionalmente luteinização estromal focal é vista. O teste laboratorial muitas vezes revela níveis de androgênio sérico levemente elevados, uma razão aumentada de hormônio luteinizante para hormônio folículo-estimulante (LH/FSH), anormalidades lipídicas e resistência à insulina. A anovulação é identificada em mulheres com concentrações persistentemente altas de LH e baixas concentrações de FSH, um nível baixo de progesterona no 21º dia do ciclo ou na monitoração folicular ultrassonográfica. Presume-se que a SOP está relacionada à disfunção hipofise hipotalâmica e à resistência à insulina. Uma contribuição ovariana primária para o problema não foi claramente definida.



▲ **Figura 41-5** Ovário policístico com uma cápsula espessada e cistos subcapsulares proeminentes. Observe a falta de corpos lúteos ou de corpos albicantes devido à anovulação.

Tratamento

Muitas pacientes com SOP buscam tratamento para hirsutismo ou para a infertilidade. O hirsutismo pode ser tratado com qualquer agente que diminua os níveis de androgênio, e as pílulas contraceptivas orais são geralmente a primeira escolha em pacientes que não querem engravidar. A infertilidade nas pacientes com SOP é muitas vezes responsiva ao citrato de clomifeno. Em casos refratários, o médico experiente pode acrescentar gonadotrofina menopáusica humana para produzir a ovulação desejada. Estudos recentes indicam que a terapia com metformina melhora as taxas de fertilidade quando administrada sozinha ou ainda mais quando administrada em conjunto com clomifeno. Os estudos mostram que uma pequena redução no peso corporal, de 2 a 7%, está associada a uma melhora da função ovulatória em mulheres com SOP. Como as pacientes com SOP são cronicamente anovulatórias, o endométrio é estimulado por estrogênio isolado. Portanto, a hiperplasia endometrial, típica e atípica, e o carcinoma endometrial são mais frequentes em pacientes com SOP e anovulação de longo prazo. Muitas dessas características endometriais marcadamente atípicas podem ser revertidas por grandes doses de agentes progestacionais, tais como acetato de megestrol, 40 a 60 mg/dia por 3 a 4 meses. A biópsia endometrial no acompanhamento destes casos é necessária para determinar a resposta endometrial e a recorrência subsequente.

Ehrmann D. Medical progress: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236. PMID: 15788499.

Lewis V. Polycystic ovary syndrome. A diagnostic challenge. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:1-20. PMID: 11292997.

LUTEOMA DA GRAVIDEZ

Achados clínicos

Nódulos tipo tumores de células luteínicas podem se formar nos ovários durante a gravidez e são muitas vezes multifocais e bilaterais. Os nódulos alcançam até 20 cm de diâmetro, mas muitas vezes variam de 5 a 10 cm. Na histologia eles revelam massas castanhas, moles, bem-delineadas com hemorragia focal. Microscopicamente, elas são formadas de camadas de células luteinizadas grandes com citoplasma abundante e núcleos relativamente uniformes com mitoses ocasionais. Clinicamente, eles parecem ameaçadores para o obstetra, que toma conhecimento deles apenas quando o abdome é aberto no momento da cesariana. Salpingo-ooforectomia unilateral pode ser realizada para exame de congelamento caso se acredite que as massas grandes são malignas. Uma biópsia para confirmação é adequada e o acompanhamento revelará regressão total poucos meses depois.

NEOPLASIAS OVARIANAS

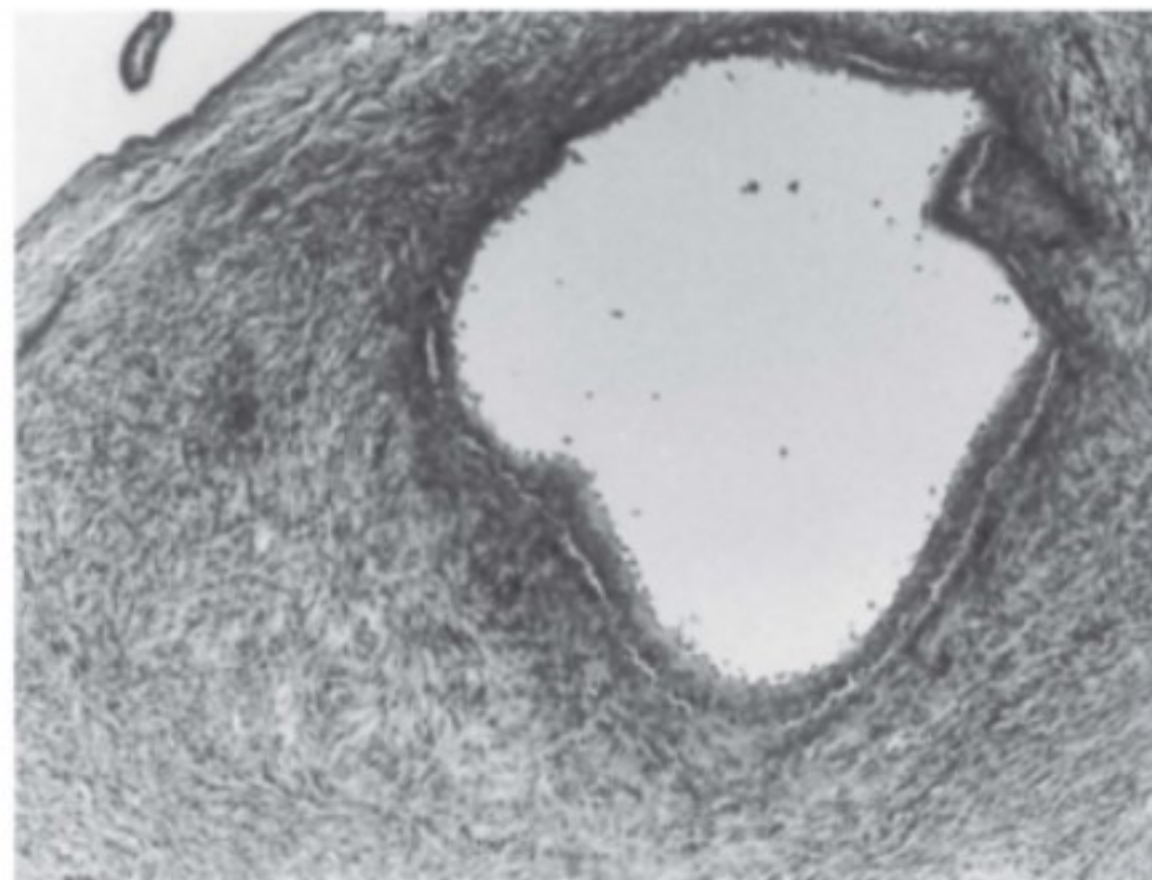
Avaliação

As neoplasias ovarianas podem surgir de qualquer elemento histológico do ovário e muitas vezes são benignas, especialmente em mulheres na pré-menopausa. As características da massa e a

idade da paciente são fatores importantes que orientam o diagnóstico e o tratamento. O risco global de malignidade de um cisto ovariano é de 13% em uma mulher na pré-menopausa *versus* 45% em uma mulher na pós-menopausa. Portanto, o exame cauteloso dessas massas com a ajuda de acompanhamento intensivo e com ultrassonografia é essencial. O uso de antígeno 125 de câncer (CA-125) para objetivos diagnósticos é controverso. Novos marcadores tumorais estão sendo pesquisados fervorosamente, e é provável que em breve seja possível distinguir com maior precisão entre massas anexiais malignas e benignas. Com o uso crescente de estudos de imagem, cistos ovarianos pequenos, assintomáticos e incidentais têm sido descobertos. Esses cistos devem ser avaliados por ultrassonografia. Se eles não possuem septos ou componentes sólidos, eles podem ser acompanhados de perto. Contudo, qualquer massa que aumente ou mude de aspecto, especialmente em mulheres na pós-menopausa, deve ser explorada de modo cirúrgico.

► Tratamento

O tratamento preferido de todos os tumores ovarianos é a excisão cirúrgica com exploração cuidadosa dos conteúdos abdominais. Se o risco de neoplasia maligna for realmente baixo, a laparoscopia é preferida. Em pacientes que desejam preservar a fertilidade, a cistectomia é realizada se possível; do contrário, realiza-se uma ooforectomia unilateral. O exame de congelamento é útil para identificar o tipo e o potencial neoplásico do tumor. Contudo, como a amostra adequada de um grande tumor ovariano muitas vezes é impossível, a opinião e o prognóstico finais devem ser baseados na análise histológica definitiva em vez da congelamento. Portanto, em uma paciente que deseja preservar a fertilidade, o cirurgião deve agir visando a retenção do útero e do ovário contralateral se o patologista tiver a mínima dúvida quanto à malignidade do tumor.



▲ **Figura 41-6** Muitos cistos de inclusão superficiais (germinais), como o mostrado aqui, passam por uma metaplasia serosa (tubária). Por definição, cistos maiores do que 1 cm de diâmetro são chamados de cistadenomas.

— endocérvice, endométrio e endossalpinge — com aqueles encontrados nos tumores ovarianos. Muitos tumores presumivelmente surgem do epitélio superficial invaginado e de proliferação ou degeneração maligna no revestimento epitelial do cisto de inclusão superficial resultante (Fig. 41-6). Os tumores epiteliais são classificados com base na sua aparência histológica.

TUMORES SEROSOS

► Achados clínicos

Os tumores serosos têm sido relatados em todas as faixas etárias e são responsáveis por aproximadamente 50% de todas as neoplasias ovarianas epiteliais. As neoplasias de baixo grau geralmente são encontrados em pacientes entre 20 e 30 anos de idade, ao passo que seus opostos anaplásicos mais comumente ocorrem em mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa. Cistadenomas serosos são lesões benignas, comumente uniloculares, com uma superfície lisa e contendo líquido amarelo claro, fino. As células que revestem o cisto são uma população mista de células ciliadas e secretoras similares às da endossalpinge. Elas podem atingir um tamanho grande o suficiente para preencher a cavidade abdominal, mas geralmente são menores do que seus opostos mucinosos. Os tumores serosos benignos são bilaterais em aproximadamente 15 a 20% dos casos. A proliferação focal do estroma subjacente pode produzir projeções papilares firmes dentro do cisto, formando um cistadenofibroma seroso (Fig. 41-7). Esses tumores parecem ser simples na avaliação ultrassonográfica e, embora possa haver algumas dores internas pequenas, eles são de aparência puramente cística (Quadro 41-1). É importante estudar essas projeções papilares completamente para descartar proliferação atípica. Alguns tumores serosos consistem em proliferação estromal benigna disseminada com cistos serosos finos; estes são conhecidos como *adenofibromas*.

Canis M, Botchorishvili R, Manhes H, et al. Management of adnexal masses: Role and risk of laparoscopy. *Semin Surg Oncol* 2000;19:28-35. PMID: 10883021.

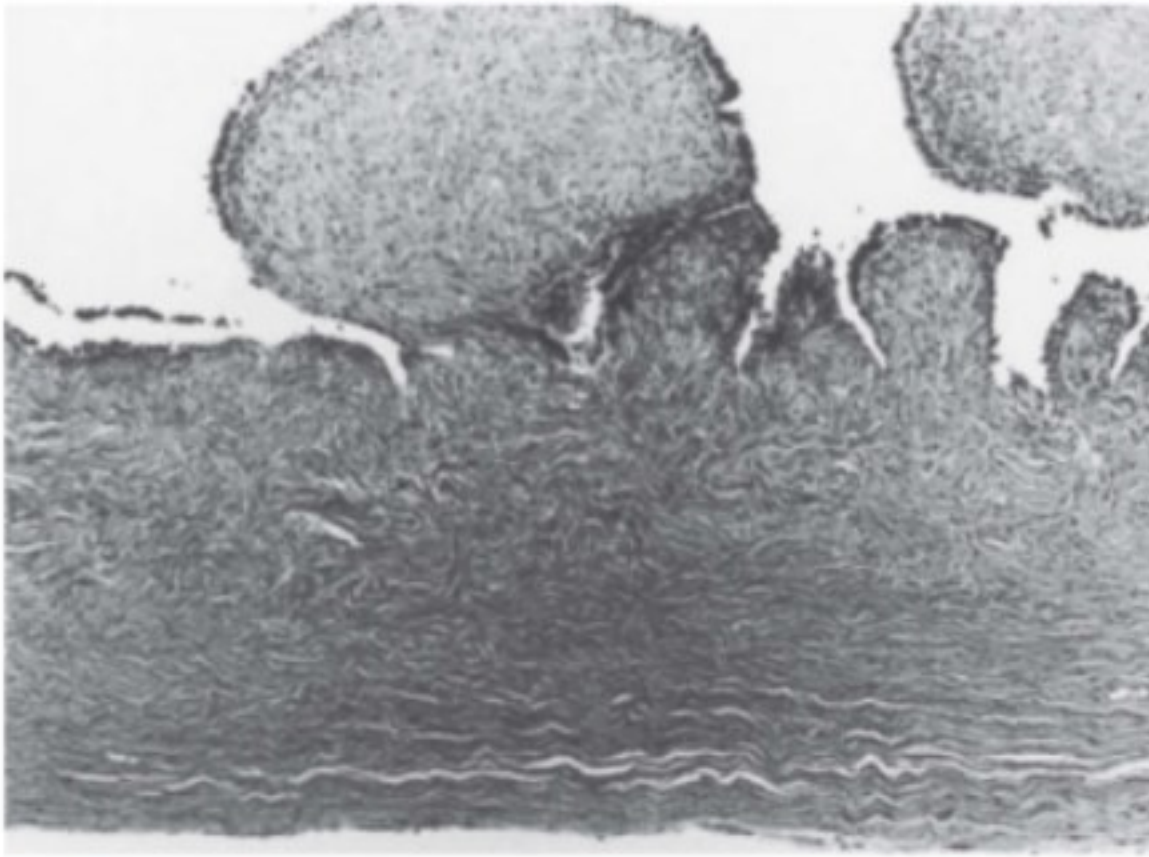
Canis M, Rabischong B, Houle C, et al. Laparoscopic management of adnexal masses: A gold standard. *MMM Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:423-428. PMID: 12151833.

Sagiv R, Golan A, Glezerman M. Laparoscopic management of extremely large ovarian cysts. *Obstet Gynecol* 2005;105:1319-1322. PMID: 15932823.

TUMORES EPITELIAIS

► Achados clínicos

Os tumores epiteliais são responsáveis por aproximadamente 60 a 80% de todas as neoplasias ovarianas verdadeiras e incluem os tumores serosos comuns, mucinosos, endometrioides, de célula clara e de célula de transição (de Brenner) bem como os tumores do estroma com um elemento epitelial. O epitélio desses tumores surge de um fator hereditário comum (p.ex., o mesotélio que reveste a cavidade celômica e as superfícies ovarianas). Essa tese básica explica a semelhança dos epitélios do canal genital superior



▲ **Figura 41-7** Cistoadenofibromas seroso em geral provenientes de cistos uniloculares com papilações brancas firmes salientando-se para o cisto, observados aqui microscopicamente.

TUMORES MUCINOSOS

► Achados clínicos

Os tumores mucinosos são responsáveis por aproximadamente 10 a 20% de todas as neoplasias ovarianas epiteliais, das quais aproximadamente 75 a 85% são benignas. Os tumores benignos geralmente são encontrados nas mulheres dos 30 aos 50 anos de idade. O desenvolvimento do tumor bilateral ocorre em 8 a 10% de todos os casos, sejam os tumores benignos ou malignos. Eles são os maiores tumores encontrados no corpo humano; 15 tumores descritos pesaram mais de 70 kg. Consequentemente, quanto mais maciço o tumor, maior a possibilidade de ele ser mucinoso. Eles geralmente são assintomáticos e as pacientes se apresentam com uma massa abdominal ou um desconforto abdominal não específico. Nas pacientes na pós-menopausa, a luteinização do estroma raramente resulta em produção hormonal (geralmente estrogênio) levando à hiperplasia endometrial associada à hemorragia vaginal. Durante a gravidez, a estimulação hormonal pode resultar em virilização.

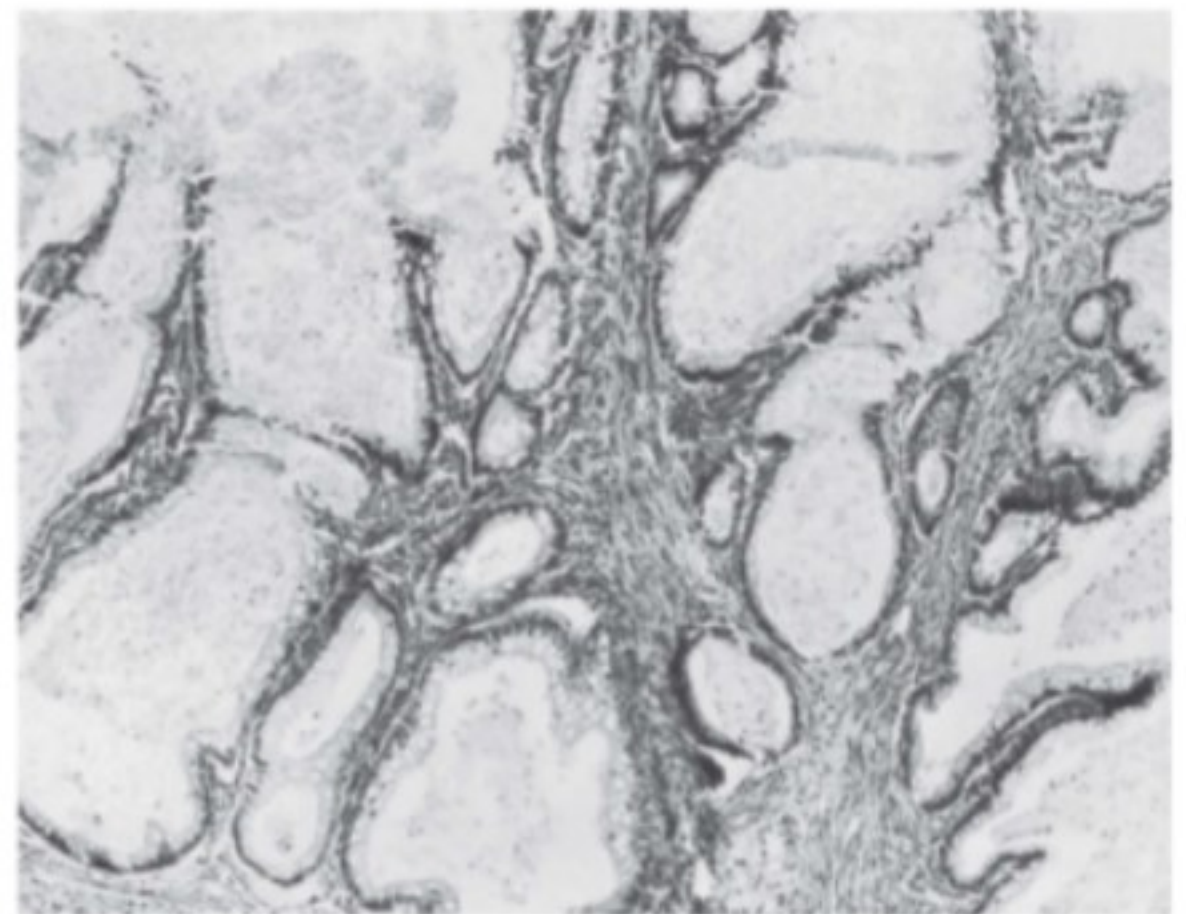
Em geral, histologicamente eles são de parede fina; papilas verdadeiras são raras (comparadas com a variedade serosa). Os tumores geralmente são multiloculares e os lóculos que contêm muco parecem azuis através da cápsula tensa (Fig. 41-8). A superfície interna é revestida por células colunares altas com núcleos escuros basalmente situados e citoplasma mucinoso (Fig. 41-9).

O epitélio dos cistos mucinosos assemelha-se àquele da endocérvice em aproximadamente 50% dos casos; nos outros 50%, as células calciformes contendo mucina assemelhando-se às células epiteliais intestinais estão presentes. O estudo cuidadoso dos tumores mucinosos tem mostrado que a aparência histológica pode variar grandemente de área para área; algumas áreas parecem benignas, enquanto outras são de baixo potencial maligno ou são francamente malignas. Em virtude disso, a amostragem

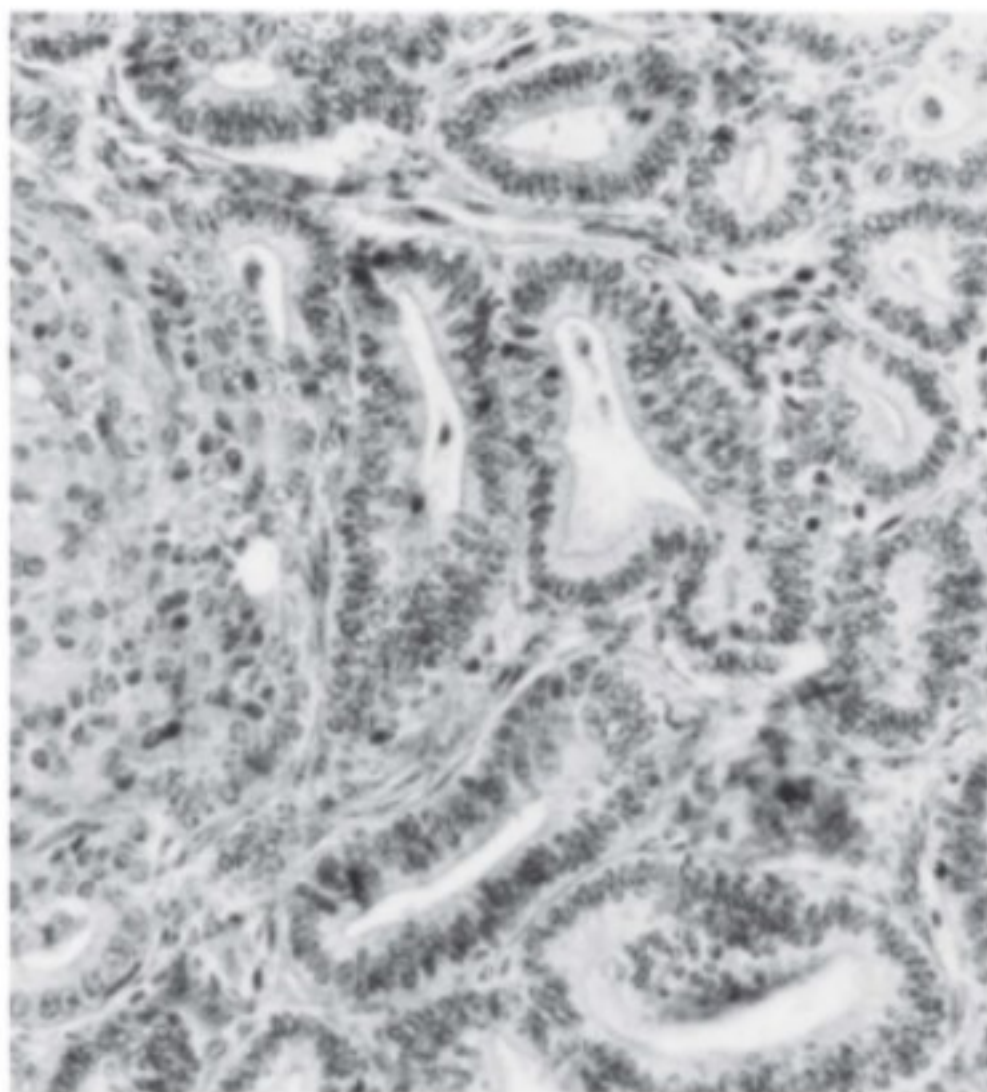


▲ **Figura 41-8** Cistadenoma mucinoso multilocular do ovário.

deve ser mais extensa do que no tumor seroso típico. As metástases dos tumores do apêndice e outros tumores primários podem simular de perto um cistadenoma mucinoso.



▲ **Figura 41-9** Cistadenoma mucinoso. As células de revestimento são altas e colunares com núcleos basalmente situados. A amostragem generosa destes tumores é necessária para eliminar uma lesão de alto grau.



▲ **Figura 41-10** Os cistadenomas endometrioides contêm uma proliferação de glândulas do tipo endometrial suaves sem o estroma da endometriose.

LESÕES ENDOMETRIOIDES

► Achados clínicos

Os tumores endometrioides são caracterizados pela proliferação de estroma não específico benigno no qual as glândulas do tipo endometrial brandas podem ser encontradas. Os únicos tumores endometrioides benignos claramente reconhecíveis são o adenofibroma endometriode incomum e o adenofibroma endometriode proliferativo. Se o crescimento epitelial for viçoso, mas citologicamente benigno, ele é chamado de tumor *proliferativo* em vez de tumor de baixo potencial maligno, à medida que o prognóstico parece ser invariavelmente excelente (Fig. 41-10).

A endometriose do ovário (ver Capítulo 50) representa uma condição “semelhante a um tumor” benigna em vez de uma neoplasia verdadeira. Como a endometriose pélvica pode ser encontrada em associação com as lesões endometrioides, uma hipótese é que estas lesões surgem a partir de endometriose preexistente.

TUMORES DE CÉLULAS CLARAS (MESONEFROIDE)

► Achados clínicos

Como os tumores endometrioides, os tumores de células claras em sua forma benigna são raros e são praticamente limitados aos adenofibromas de células claras nos quais uma sólida proliferação de estroma não específico contém pequenas glândulas citologicamente suaves formadas por células colunares com citoplasma claro. O componente da célula clara geralmente coexiste com outro tipo epitelial. A histologia da célula clara também está associada à endometriose endógena na área pélvica em até

25% dos casos. Clinicamente, eles parecem como qualquer outra massa ovariana benigna e são diagnosticados apenas no exame histológico. O prognóstico é excelente.

TUMORES DE CÉLULAS DE TRANSIÇÃO (DE BRENNER)

► Achados clínicos

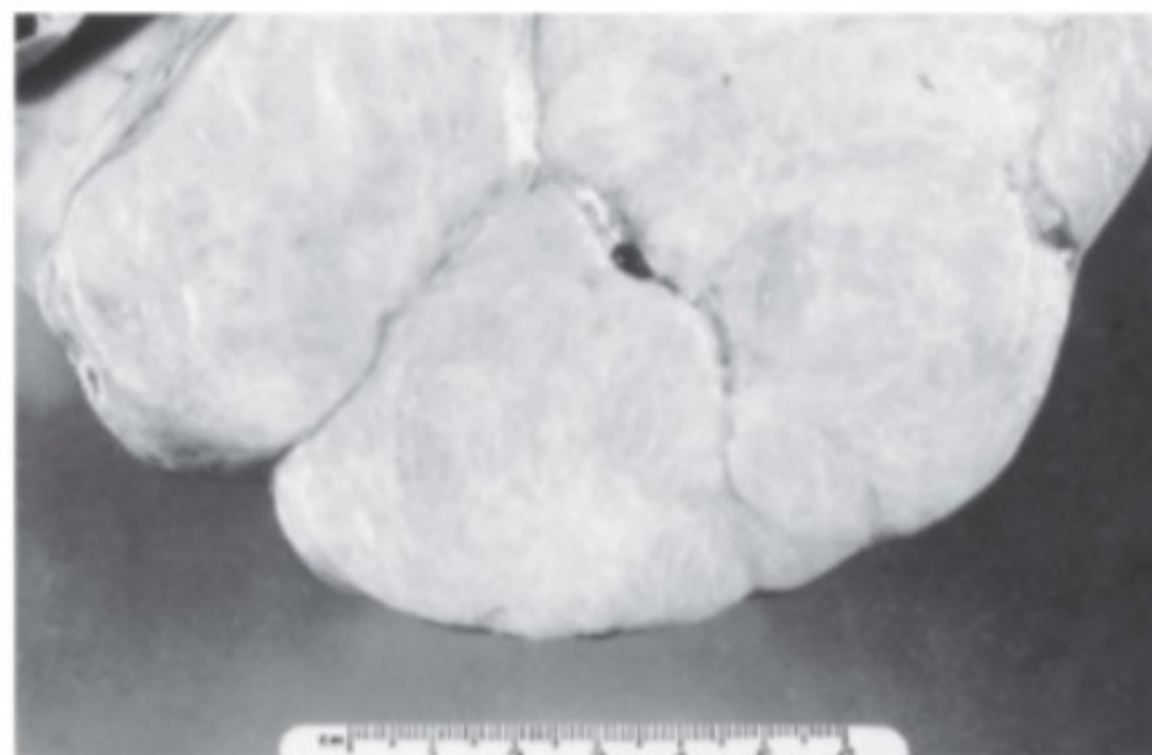
Os tumores de células de transição são adenofibromas nos quais o elemento epitelial de proliferação possui uma aparência de célula de transição, que representa metaplasia. Os tumores de Brenner são responsáveis por 1 a 2% dos tumores ovarianos primários; mais de 98% são benignos e aproximadamente 95% dos casos são unilaterais. Eles frequentemente são tão pequenos que se tornam achados operatórios incidentais. Contudo, o tumor pode atingir 5 a 8 cm em diâmetro e se apresenta como uma massa anexial no exame pélvico. Na histologia eles são firmes e amarelo-claros ou brancos (Fig. 41-11). O epitélio é composto de ninhos de células com núcleos ovóides tendo um sulco longitudinal proeminente (“núcleos grão de café”; Fig. 41-12). Ocasionalmente, há metaplasia mucinosa das células no centro de um ou mais destes ninhos, o que pode ser responsável pelos 10% de incidência de cistadenomas mucinosos encontrados com os tumores de Brenner.

Os tumores de Brenner são considerados benignos, embora uma variante maligna tenha sido identificada.

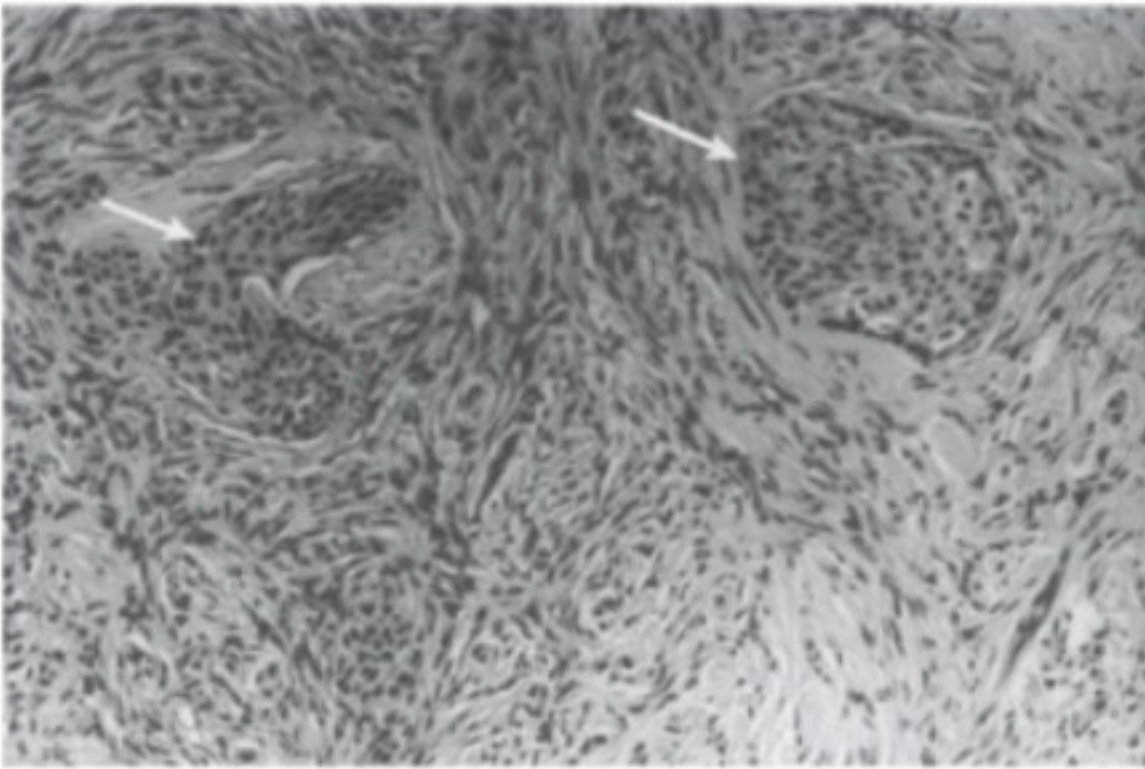
Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG. Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women. *Contraception* 2002;66:153-157. PMID: 12384202.

Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Eng J Med* 2004;351:2519-2529. PMID: 15590954.

Jermy K, Luise C, Bourned T. The characterization of common ovarian cysts in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:140-144. PMID: 11251923.



▲ **Figura 41-11** Superfície de corte de um tumor de Brenner é firme, sólida e amarelo-esbranquiçada e se assemelha a um fibrotercoma.



▲ **Figura 41-12** Em um tumor de célula de transição (de Brenner), as ilhas de células de transição suaves (setas) proliferam, acompanhadas pela proliferação proeminente de células como fibroblastos fusiformes benignas.

TUMORES DO ESTROMA (CORDÃO SEXUAL)

TECOMA

Achados clínicos

Esse tipo de tumor pode ocorrer em qualquer idade, embora eles sejam mais comumente encontrados em mulheres na pós-menopausa. Eles são responsáveis por apenas 2% de todos os tumores ovarianos e podem não ser uma neoplasia verdadeira, mas, ao contrário, uma condição de hiperplasia do estroma cortical. Histologicamente, a massa é preenchida com células contendo lipídeo que são similares às células da teca e o tumor é conhecido por produzir estrogênio. Como tal, estes tumores muitas vezes se apresentam com sangramento uterino disfuncional ou hemorragia pós-menopausa. Ocasionalmente eles se apresentam com adenocarcinoma do endométrio devido à produção de estrogênio sem oposição por meio do tumor. Os tumores variam de não palpáveis a mais de 20 cm de tamanho. Raramente eles são bilaterais e raramente são malignos.

Tratamento

O tratamento do tecoma é adequado à idade da paciente e varia de uma histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral para mulheres na menopausa e na pós-menopausa a salpingo-ooforectomia ou cistectomia ovariana se possível em pacientes que desejam manter a fertilidade.

FIBROMA

Achados clínicos

Diferentemente dos tecomas, os fibromas não produzem hormônios. Eles podem ocorrer em qualquer idade, mas ocorrem com mais frequência nos anos anteriores à menopausa. Eles variam

de tamanho de achados incidentais a maiores do que 20 cm. Eles são multinodulares e espirais e são formados de feixes de células fusiformes produtoras de colágeno. Eles podem ser encontrados como parte da síndrome de Meigs, na qual uma paciente é considerada como tendo uma massa pélvica (fibroma ou tecoma ou tumor da célula da granulosa) concomitantemente com a ascite e o hidrotórax. Os fibromas também são parte de uma síndrome do nevo basocelular hereditária na qual o carcinoma de célula basal é encontrado com cistos mesentéricos, calcificação da dura-máter e queratocistos da mandíbula.

TUMOR DAS CÉLULAS HILARES

Achados clínicos

Estes tumores são um subconjunto de tumores de células de Leydig, que se originam do hilo ovariano ou menos frequentemente do estroma ovariano. A apresentação típica inclui hirsutismo, virilização e irregularidades menstruais. Os tumores de células hilares raramente atingem um tamanho palpável. Histologicamente, grupos de células esteroides contendo citoplasma eosinofílico e pigmento lipocromo são encontrados. Para que o tumor seja definido como um neoplasma de células de Leydig, cristaloides eosinofílicos alongados de Reinke devem ser encontrados.

TUMOR DAS CÉLULAS GERMINATIVAS

TERATOMAS MADUROS

Achados clínicos

Teratomas císticos maduros, comumente referidos como *cistos dermóides*, compõem 40 a 50% de todas as neoplasias ovarianas benignas. Eles contêm tecido bem diferenciado derivado de qualquer uma das três camadas celulares da germinativa, incluindo cabelo e dentes como derivativos ectodérmicos. Eles são responsáveis pela maioria das neoplasias ovarianas benignas nas mulheres em idade reprodutiva e geralmente são assintomáticos a menos que ocorram complicações como uma torção ou um rompimento. A ultrassonografia transvaginal é conhecida como bem precisa no diagnóstico dos cistos dermóides, com cabelo e gordura, em vez de cálcio, criando componentes sólidos irregulares altamente refletivos dentro de massas que contêm líquido. Até 15% dos casos são bilaterais e estes tumores podem crescer a um tamanho grande, pesando vários quilogramas.

Diagnóstico diferencial

Embora a maioria dos teratomas maduros contenha células de todas as camadas de células da germinativa, existe um subconjunto de teratomas monodérmicos. Aqueles tumores compostos em sua maioria ou totalidade de tecido tireoidiano são chamados de *struma ovarii*. Estes tumores são responsáveis por apenas 3% de todos os teratomas e apenas 5% destes produzem sintomas de tireotoxicose.

Os casos nos quais o tecido neuroepitelial imaturo está presente devem sempre ser suspeitos como teratoma cístico imaturo, que carrega algum potencial maligno.

► Tratamento

Os estudos têm detalhado várias vantagens da abordagem laparoscópica para a remoção de dermóides, incluindo menor dor pós-operatória e perda sanguínea, internação hospitalar mais curta e custo global mais baixo. Estudos recentes têm mostrado que os cistos dermóides podem geralmente ser removidos laparoscopicamente sem derramamento intraperitoneal. Se o derramamento intraoperatório ocorrer, o potencial para peritonite química ou formação de adesão em excesso tem levado à recomendação de irrigação com solução salina em abundância até que o lavado esteja claro. O risco de peritonite, contudo, é bem baixo (menos de 0,2%) com a remoção laparoscópica dos cistos dermóides.

Mecke H, Savras V. Laparoscopic surgery of dermoid cyst-intraoperative spillage and complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:80-84. PMID: 11311766.

Templeman CL, Fallat ME, Lam AM, Perlman SE, Hertweck SP, O'Connor DM. Managing mature cystic teratomas of the ovary. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:738-745. PMID: 11128910.

TUMORES BENIGNOS DO OVIDUCTO

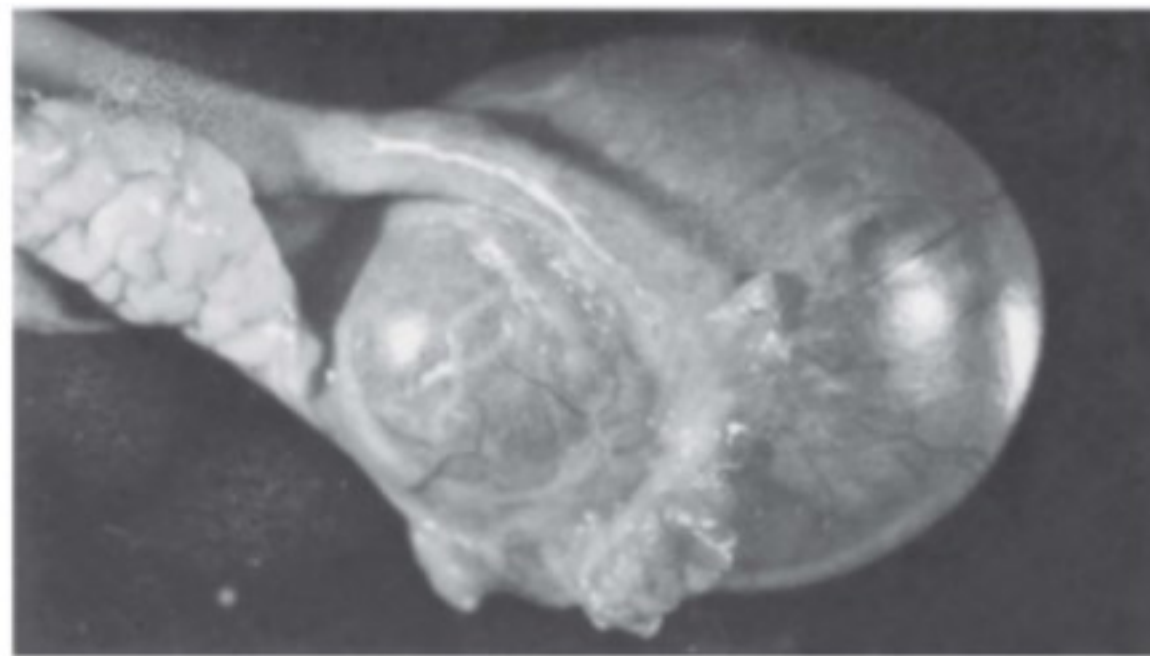
As lesões benignas da tuba uterina são rotineiramente assintomáticas e raramente grandes o suficiente para serem palpáveis — com a exceção do cisto paraovariano ou paratubário — assim, o diagnóstico é feito incidentalmente durante um exame de ultrassonografia de rotina na mesa de operação ou no laboratório de patologia.

TUMORES CÍSTICOS

► Achados clínicos

As hidatides de Morgagni são tumores císticos da tuba uterina localizados na extremidade fimbriada ou próximos a ela. Eles são revestidos pelo epitélio do tipo tubário, preenchidos com líquido claro e têm, em geral, aproximadamente 1 cm de diâmetro. São encontrados com mais frequência inadvertidamente durante um procedimento operatório pélvico. Em raras ocasiões, a torção decreta uma intervenção cirúrgica aguda.

Ocasionalmente, grandes cistos paratubários ou paraovarianos se desenvolvem, em especial no ligamento largo do útero (Fig. 41-13). Estes cistos são quase sempre tumores serosos de baixo potencial maligno com um desfecho clínico benigno.



▲ **Figura 41-13** Cisto paraovariano. Observe a orientação do cisto para a extremidade fimbriada do oviducto.

Um terceiro tipo de cisto associado às tubas uterinas é o *resto das células de Walthard*. Este tipo é encontrado como um cisto de 1 mm debaixo da serosa da tuba uterina. Ele parece representar um cisto de inclusão no qual o mesotélio sofreu metaplasia similar aos tumores das células de transição (de Brenner).

TUMORES EPITELIAIS

Os tumores epiteliais benignos da tuba uterina são extremamente raros. Os pólipos que ocorrem na porção córnea parecem ser de origem endometrial em vez de serem de origem tubária.

TUMORES ADENOMATÓIDES

O tumor adenomatoide provavelmente é o tumor benigno mais comum encontrado na tuba uterina. Ele na verdade representa um mesotelioma benigno, mas a natureza compacta do padrão adenomatoso pode ser confundida por malignidade. As lesões adenomatóides raramente medem mais do que 1 a 1,5 cm. Elas são sempre achados incidentais quando os anexos são removidos para outros propósitos. Lesões similares, geralmente císticas, podem envolver o miométrio ou o ovário.

OUTROS TUMORES TUBÁRIOS OU PARATUBÁRIOS BENIGNOS

Outros tumores tubários benignos, como leiomiomas e teratomas, são raros, assim como são os tumores anexos benignos de provável origem wolffiana. Os ninhos corticais suprarrenais, contudo, são restos embriológicos incidentais comuns encontrados no ligamento largo do útero, observados como nódulos ovóides amarelados de 3 a 4 mm de diâmetro.

Incontinência urinária e distúrbios do soalho pélvico

Christopher M. Tarnay, MD

42

DISTÚRBIOS DO SOALHO PÉLVICO

Os distúrbios do soalho pélvico (DSP) incluem incontinência urinária, prolapso de órgão pélvico, incontinência fecal e outras anormalidades sensoriais e de esvaziamento dos tratos urinário inferior e gastrointestinal. Aproximadamente, um quarto de todas as mulheres e mais de um terço das mulheres mais velhas registraram sintomas de pelo menos um distúrbio do soalho pélvico. A predominância de DSP aumenta à medida que as mulheres envelhecem. Os avanços na medicina moderna durante os últimos 80 anos têm aumentado a expectativa de vida nas mulheres para cerca de 80-90 anos. Estamos cuidando de pacientes por mais tempo e melhor do que jamais feito anteriormente, manejando de modo efetivo problemas clínicos crônicos como hipertensão, doença cardiovascular e diabetes, permitindo às mulheres vidas mais longas e mais produtivas. Usando as projeções de dados do Censo dos EUA, por volta da década de 2030, mais de um quinto das mulheres terão 65 anos de idade ou mais. Isso irá resultar em uma maior população feminina vivendo até um terço de sua vida após a menopausa, introduzindo, assim, uma vasta sucessão de aspectos clínicos e problemas de saúde.

Um principal exemplo disso é o problema de incontinência urinária, que se tornou mais predominante à medida que a população de mulheres envelhecendo cresce. A incontinência urinária afeta milhões de mulheres adultas nos EUA. Estima-se que ela afete 50% das mulheres americanas durante sua vida e resulte em substanciais problemas clínicos, sociais e econômicos. Apesar de sua prevalência e custos estimados em mais de US\$ 19,5 bilhões anualmente, até dois terços das mulheres não procuram ajuda para a incontinência, primariamente devido ao embaraço social ou porque elas não têm consciência de que a ajuda está disponível. Devido à crescente consciência por parte de pacientes e médicos, o conceito social de que a incontinência é parte do processo de envelhecimento "normal" não é mais aceitável.



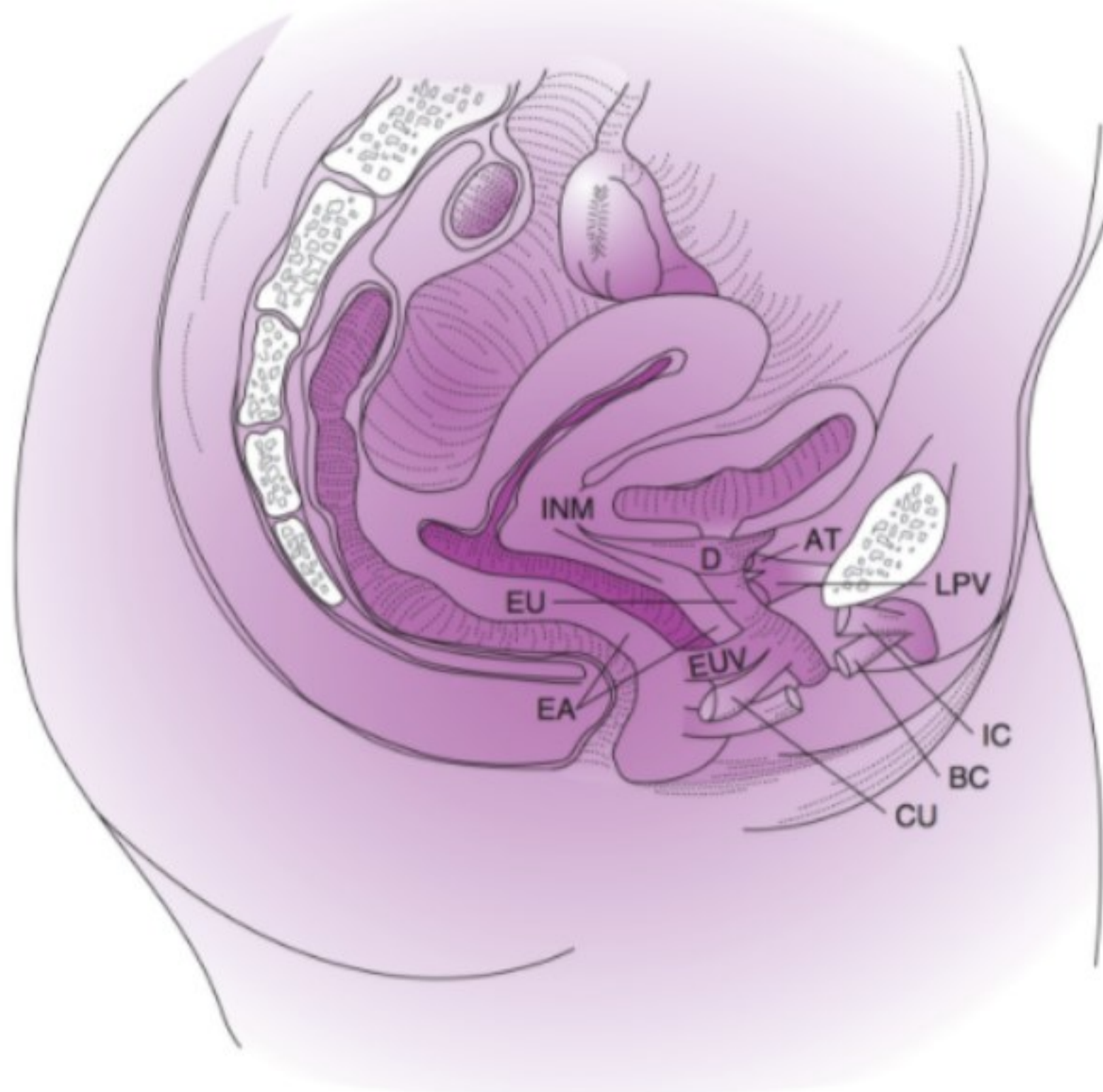
FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Os sintomas de incontinência urinária envolvem o vazamento involuntário de urina.

- A história e o exame clínico podem muitas vezes diagnosticar efetivamente a condição correta.
- Os dois tipos mais comuns são **incontinência de esforço** (perda de urina com esforço físico) e **incontinência de urgência urinária** (vontade súbita de urinar e perder urina antes de chegar ao toalete).
- O termo **bexiga hiperativa** é, muitas vezes, usado para descrever os sintomas mais completos de urgência urinária, geralmente acompanhados por frequência e noctúria, com ou sem incontinência urinária de urgência.
- O uso de absorventes higiênicos para proteger o umedecimento das roupas de baixo é a maneira de enfrentamento mais comum para mulheres.
- Os métodos comportamentais como restrição de líquidos, evitar desencadeadores alimentares e fortalecimento do músculo do soalho pélvico podem ser úteis na redução dos sintomas.
- A cirurgia, como um *sling* de uretra média, pode ser efetiva para curar a incontinência urinária por estresse.
- As medicações ou a neuromodulação podem ser úteis para mulheres com incontinência urinária de urgência que não respondem aos métodos comportamentais.

Anatomia

Os tratos urinário e reprodutivo estão intimamente associados durante o desenvolvimento embriológico. O trato urinário inferior pode ser dividido em 3 partes: a bexiga, o colo vesical e a uretra (Fig. 42-1). A bexiga é um órgão muscular vazio revestido com epitélio de transição projetado para o armazenamento de urina. A musculatura da bexiga consiste em camadas de músculo liso, que são densamente entrelaçadas e constituem o músculo detrusor. A bexiga permanece relaxada para facilitar o armazenamento de urina e contrai-se periodicamente para eliminar por completo seu conteúdo quando apropriado e aceitável. Na base da bexiga localiza-se o trigono, que é embriologicamente distinto da bexiga.



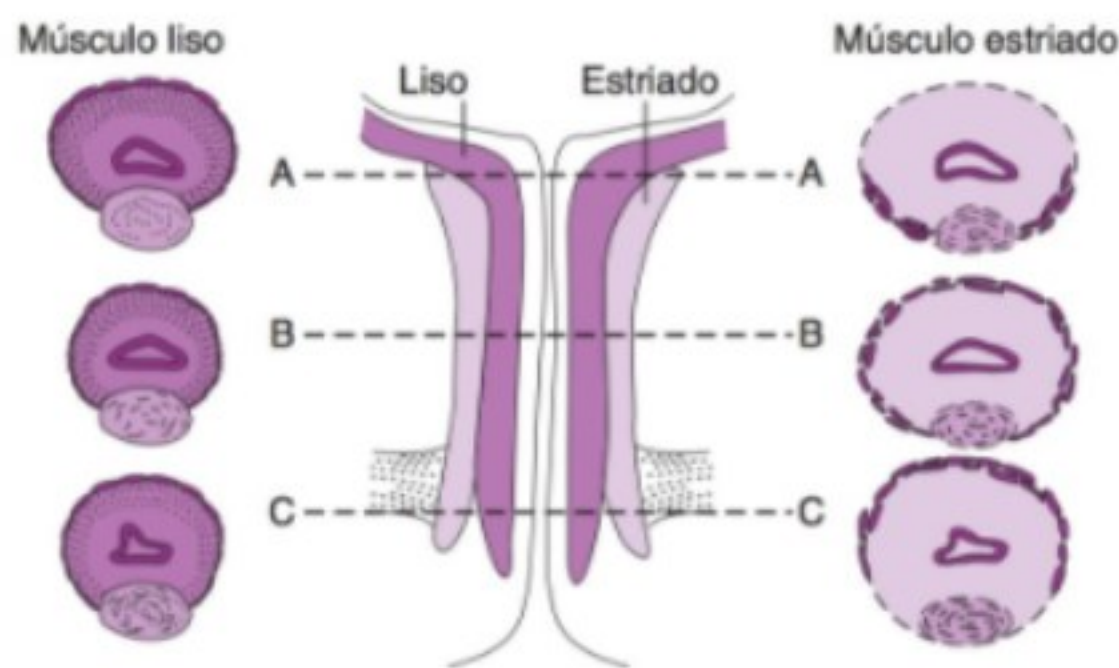
▲ **Figura 42-1** Inter-relações e localização aproximada das estruturas parauretrais. Os músculos elevadores do ânus são mostrados como linhas claras correndo profundas às vísceras pélvicas. AT, arco tendíneo da fáscia pélvica; BC, músculo bulbocavernoso; CU, compressor da uretra; D, alça do detrusor; IC, músculo isquiocavernoso; EA, músculos elevadores do ânus; INM, inserção muscular dos suportes uretrais; LPV, ligamento pubovesical (músculo); EU, esfíncter uretral; EUV, esfíncter uretrovaginal.

Os dois orifícios ureterais e o meato uretral interno formam os limites do trígono. O trígono possui duas camadas musculares distintas: superficial e profunda. A camada profunda partilha uma inervação autonômica colinérgica similar ao músculo detrusor, enquanto a camada superficial é densamente innervada pelos nervos noradrenérgicos. Essa diferença distinta na distribuição do receptor é importante, à medida que ela fornece oportunidades para trabalhar locais mais específicos para a intervenção farmacoterapêutica. A camada do detrusor superficial estende as fibras musculares que contribuem para a uretra distal e posterior à uretra proximal. O próprio "esfíncter" uretral não é uma estrutura bem delineada; ao contrário, ele é uma tela complexa e intrincada de fibras musculares lisas e estriadas entrelaçadas que funcionalmente responde de modo neurofisiológico a variados graus de pressões vesicais e facilita o armazenamento e a eliminação de urina.

A uretra feminina tem aproximadamente 3-4 cm de comprimento. A composição e o suporte da uretra e do colo vesical desempenham papéis-chave na função e manutenção da continência urinária. Juntos com os músculos uretral e periuretral

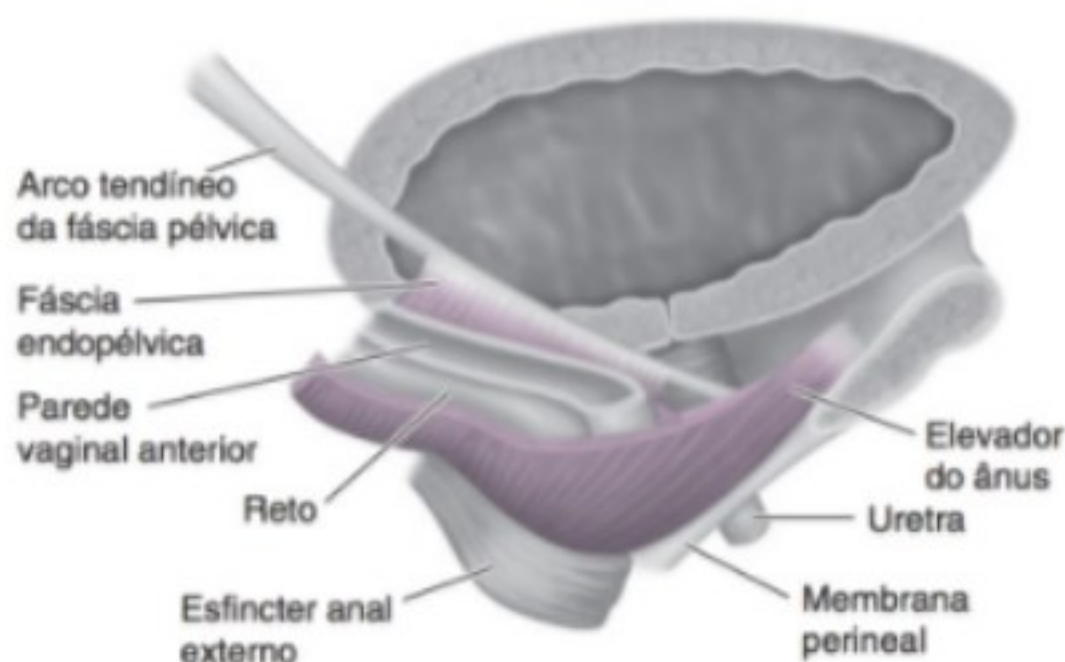
estriados compõem o mecanismo do esfíncter uretral extrínseco. O esfíncter uretral, junto com o elevador do ânus, funciona na contração reflexa. A uretra é circundada por uma densa vasculatura que contribui para o selo da mucosa da uretra e pressão de fechamento uretral. Uma abundância de glândulas da submucosa é encontrada junto à superfície dorsal. A maior parte dos divertículos uretrais surge dessa área. O uroepitélio é escamoso estratificado (Fig. 42-2).

O suporte da uretra e a parede vaginal distal estão intimamente ligados. Por grande parte do seu comprimento, a uretra está fundida com a parede vaginal e as estruturas que determinam a posição uretral e a posição da parede vaginal anterior distal são as mesmas. A parede vaginal anterior e o sistema de suporte uretral fornecem uma camada de sustentação sobre a qual a uretra proximal e a uretra média repousam. Os principais componentes dessa estrutura de suporte são a parede vaginal, a fáscia endopélvica, arco tendíneo da fáscia pélvica e os músculos elevadores do ânus (Fig. 42-3). A fáscia endopélvica é uma camada de tecido conectivo fibrosa, densa, que circunda a vagina e a insere lateralmente a cada arco tendíneo da fáscia pélvica.



▲ **Figura 42-2** Anatomia uretral. O plexo vascular da submucosa amadurece após a puberdade, mas submete-se a grandes mudanças após a menopausa. A quantidade de músculo liso e especialmente estriado diminui com a idade e os componentes estriados se tornam quase rudimentares (Reproduzida, com permissão de Rud T, Asmussen M. Neurophysiology of the lower urinary tract as measured by simultaneous urethral cystometry. In Ostergard DR, Bent AE (eds.): *Urogynecology and Urodynamics: Theory and Practice*. 4th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1996, p. 55).

Cada arco tendíneo da fâscia pélvica por sua vez está inserido ao osso púbico ventralmente e à espinal isquiática dorsalmente. Eles agem como um cabo de uma ponte de suspensão que é fixado à pelve em cada extremidade e fornece pontos de inserção



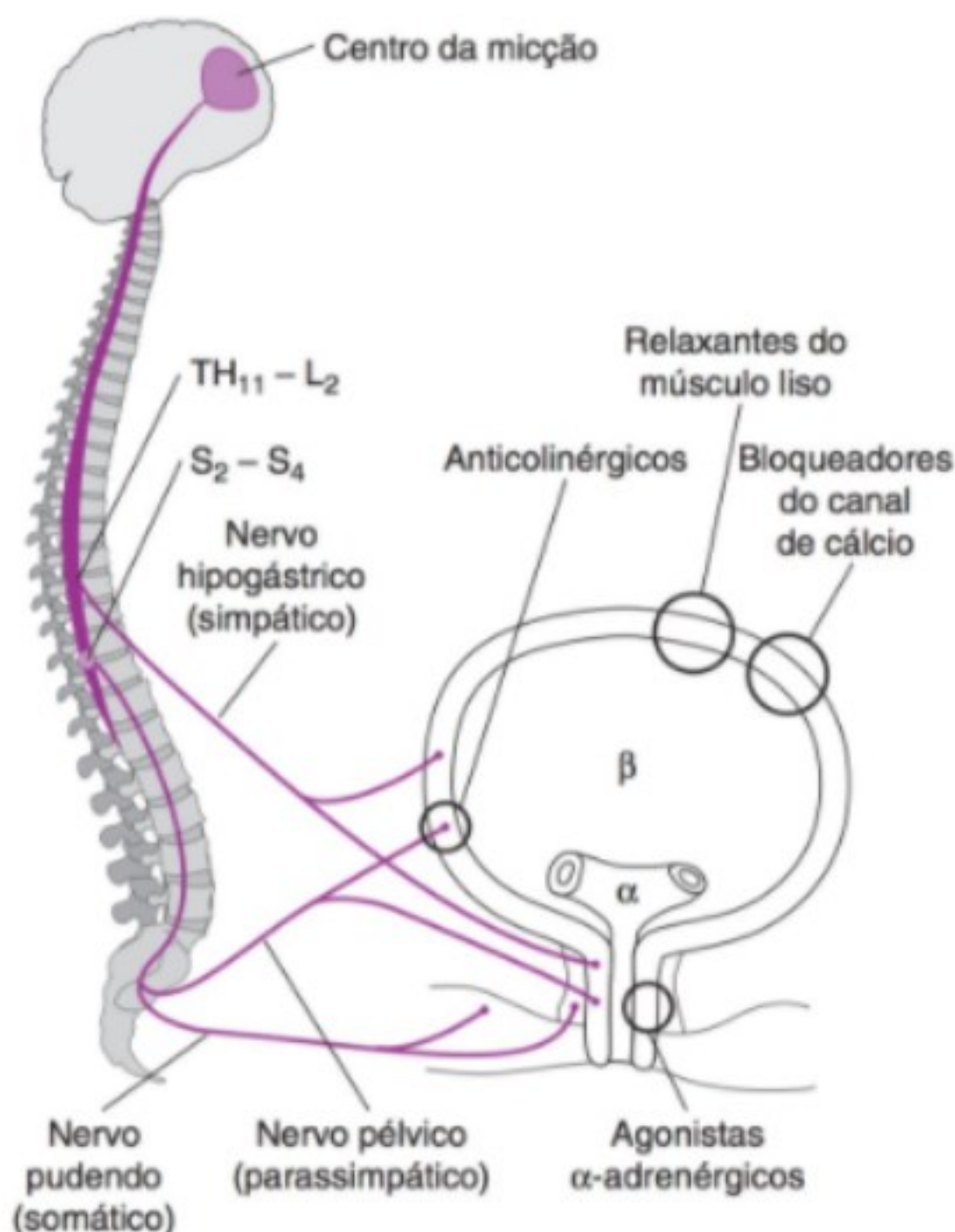
▲ **Figura 42-3** Visão lateral dos componentes do sistema de suporte uretral. Observe como o músculo elevador do ânus sustenta o reto, a vagina e o colo urovesical. Observe também como a fâscia endopélvica por trás da uretra insere-se ao músculo elevador do ânus; a contração do músculo elevador do ânus leva à elevação do colo urovesical. O músculo puborretal é removido para clareza (Reproduzida, com permissão, de Asthon-Miller J, DeLancey JOL. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Ann NY Acad Sci* 20007;1101: 266-296).

junto do comprimento vaginal, fornecendo o suporte da parede vaginal anterior. Embora ele seja bem definido, como uma banda fibrosa próximo a sua origem no osso púbico, o arco tendíneo da fâscia pélvica aparece como uma folha de fâscia uma vez que ela se funde com a fâscia endopélvica, onde ela se funde com os músculos elevadores do ânus.

Os principais componentes do soalho pélvico como uma bacia são os ossos pélvicos (incluindo o cóccix), a fâscia endopélvica e os músculos elevador e perineal. Essas estruturas normalmente sustentam e mantêm a posição das vísceras pélvicas apesar dos grandes aumentos na pressão intra-abdominal que ocorrem com o esforço, a tosse e ao levar peso quando a paciente está na posição ereta. O hiato urogenital ("hiato do músculo elevador anterior"), que permite que a uretra, a vagina e o ânus surjam da pelve, é um local de fraqueza potencial. A atenuação das porções pubococcígea e puborretal dos músculos elevadores, seja como resultado de um parto traumático ou de mudanças involucionais, amplia o hiato do elevador e converte essa fraqueza potencial para um defeito real. Se houve uma lesão concomitante ou atenuação da fâscia endopélvica (ligamentos uterossacro e cardinal, fâscia retovaginal e pubocervical), a pressão intra-abdominal aumentada leva gradualmente ao prolapso uterino, junto com o prolapso vaginal anterior, retoccele e enterocele. Se a integridade da fâscia endopélvica e suas condensações foram mantidas, a incompetência do hiato genital e dos músculos elevadores pode estar associada com o alongamento da cérvice.

► Neuroanatomia

A inervação neuronal do trato urinário inferior é considerada parte dos sistemas nervosos autônomo e somático. O sistema autônomo (i. e., os componentes parassimpático e simpático) recebe sensação visceral e regula o músculo liso ativamente durante as funções do trato urinário inferiores conscientes e involuntárias. O sistema nervoso autônomo constitui o grosso do controle neural do trato urinário inferior. As contribuições simpáticas de T1-L2 e as contribuições parassimpáticas de S2-4 compõem o sistema de controle neuronal (Fig. 42-4). O controle voluntário da micção é governado pelo sistema nervoso central. O controle cortical do músculo detrusor repousa na porção supramedial dos lobos frontais e no joelho do corpo caloso. Recebendo nervos sensoriais aferentes e motores moduladores eferentes, o efeito concreto é que o cérebro fornece inibição tônica da contração do detrusor. As lesões no lobo frontal causam principalmente perda de controle voluntário da micção e, assim, perda de supressão do reflexo do detrusor, resultando em micção descontrolada ou incontinência urinária de urgência. A ponte e a formação reticular mesencefálica no tronco cerebral constituem o centro de micção. Uma ativação reflexa no tronco cerebral central e medula espinal periférica media uma série coordenada de eventos, consistindo no relaxamento da musculatura uretral estriada e contração do detrusor, que resultam em abertura do colo vesical e da uretra. Lesões que interrompem essas trajetórias têm vários efeitos dependendo do nível de interrupção, essencialmente resultando em função anormal do detrusor.



▲ **Figura 42-4** Neuroanatomia esquemática do trato urinário inferior, com os principais locais de ação dos fármacos (Reproduzida, com permissão, de Sourander LB. Treatment of urinary incontinence. *Gerontology* 1990;36 (Suppl. 2):19. Copyright Karger S).

INCONTINÊNCIA URINÁRIA

Definição

A incontinência urinária é definida pelo Consensus Committee on Pelvic Floor Disorders como a queixa de um vazamento involuntário de urina. A incontinência pode ser um sinal, um sintoma (queixa da paciente) ou uma condição diagnosticada por um médico. Existem vários tipos de causas de incontinência urinária (Quadro 42-1). A incidência registrada de incontinência urinária oscila amplamente, variando de 10-70% das mulheres vivendo em um ambiente comunitário para mais de 50% das mulheres vivendo em clínicas. A incontinência se torna mais comum à medida que as mulheres envelhecem, particularmente após a menopausa.

Patogênese

Os DSPs são mais seguramente causados por múltiplos fatores. O modelo multifatorial é o mais claro e explica a incidência de DSP e a variedade de achados anatômicos apesar dos fatores de risco compartilhados.

Para a incontinência urinária, numerosos fatores desempenham um papel na manutenção da continência urinária;

Quadro 42-1 Diagnóstico diferencial

Incontinência de esforço

Disfunção intrínseca do esfíncter

Incontinência de urgência

Idiopática

Hiperreflexia neurológica do detrusor

Incontinência mista (esforço e urgência combinados)

Incontinência de fluxo excessivo com retenção urinária

Obstrução

Hiporreflexia da bexiga

Incontinência por desvio

Fístulas geniturinárias

Divertículo uretral

Anomalias uretrais congênitas (p. ex., epispádias, extrofia de bexiga, ureter ectópico)

Incontinência funcional ou transitória

Infecção

Farmacológica

Mobilidade restrita

Demência/delirium

Produção de urina excessiva (diabetes melito, diabetes insípido, reabsorção de líquido extravascular, como no edema da extremidade inferior)

portanto, o desenvolvimento da incontinência é frequentemente não atribuível a qualquer causa simples. Sexo, idade, condição hormonal, trauma de parto e diferenças genéticas no tecido conectivo contribuem para o desenvolvimento da incontinência. A incontinência urinária é 2-3 vezes mais comum em mulheres do que em homens devido ao comprimento uretral menor da mulher e ao risco de lesão ao tecido conectivo, músculo e nervo associada com o parto. Estudos observacionais têm consistentemente observado uma alta incidência de incontinência na população idosa, encontrando uma predominância 30% mais alta para cada 5 anos de aumento na idade. Suspeita-se, há muito tempo, da associação do parto com incontinência urinária e, recentemente, um novo interesse em identificar as causas. Em 1 estudo de mais de 15.000 mulheres, o risco de desenvolver incontinência urinária foi 2,3 vezes mais alto em mulheres que tiveram parto vaginal comparado com mulheres nulíparas. O dano à neuromusculatura do soalho pélvico durante o parto vaginal pode levar à perda de força do músculo pélvico e função nervosa, resultando em incontinência urinária de esforço (IUE) e defeitos no suporte do soalho pélvico. Embora a força muscular possa ser readquirida com o tempo ou com a ajuda de exercícios para o músculo do soalho pélvico, a disfunção pode ser permanente.

O envelhecimento e a incontinência estão intimamente associados. A predominância de incontinência aumenta à medida que a mulher envelhece, mas a causa específica é incerta. A diminuição global na capacidade de armazenagem, resposta

de receptor reduzida, perda geral em tônus muscular ou manifestação latente da desnervação durante a parturição podem ser todos importantes fatores. O estado de hipoestrogenismo à medida que a mulher se encaminha para a menopausa também pode contribuir para a incontinência urinária. Embora o estrogênio reduza a urgência urinária, resultados de estudos examinando especificamente a condição de menopausa têm sido ambíguos, com alguns estudos mostrando uma associação positiva e outros não mostrando nenhuma associação. As anormalidades nos componentes musculares e a inervação do soalho pélvico e o tecido conectivo para esta região provavelmente contribuem para a etiologia multifatorial da incontinência. As observações iniciais de que a predominância de hérnias abdominais, varizes na parte inferior da perna e prolapso uterino eram mais altas nas mulheres com IUS sugeriram que o enfraquecimento do tecido conectivo poderia identificar mulheres em risco de desenvolver incontinência. Estudos subsequentes têm apoiado uma conexão entre deficiências de colágeno relativas nos tecidos conectivos de pacientes incontinentes *versus* controles continentais.

A incontinência afeta a qualidade de vida de uma mulher e é um problema desconfortável e embaraçoso. O impacto psicossocial sobre a paciente bem como sua família é enorme. As mulheres com incontinência urinária são tidas como mais deprimidas, com menor autoestima e com vergonha de sua aparência e odor. A incontinência urinária afeta o desejo sexual e reduzindo sua atividade. Isso pode desestimular interações sociais a um ponto em que os indivíduos ficam isolados ou até mesmo totalmente confinados em casa.

► Prevenção

Uma das primeiras tentativas de prevenir a incontinência urinária foi descrita pelo Dr. Arnold Kegel na década de 1950. Para reduzir o risco de perda urinária pós-parto, as mulheres eram ensinadas a contrair e desse modo fortalecer os músculos elevadores do ânus no que agora é comumente conhecido como um exercício de “Kegel”. Outras tentativas para mitigar o potencial impacto nocivo da gravidez e parto vaginal no desenvolvimento subsequente da incontinência urinária têm levado ao aumento na prevalência da escolha materna por cesariana como um método de preservação perineal. Até o momento não existem dados de alta qualidade sustentando o fortalecimento do soalho pélvico empírico ou a abstenção do parto vaginal como medida protetora contra incontinência urinária futura. Para a perda urinária relacionada à urgência, pode-se sugerir a abstenção de bebidas cafeinadas, bebidas alcoólicas ou outros alimentos ou bebidas potencialmente irritantes como medida de redução da urgência e da frequência.

► Achados clínicos

O primeiro passo na avaliação de uma paciente incontinente é uma história detalhada. A natureza e a extensão dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) da paciente devem ser elucidados. O conhecimento da duração, frequência e gravidade da incontinência urinária é essencial para a compreensão das implicações sociais e seu impacto na vida da paciente e ajuda

o médico na determinação da direção e extensão das medidas diagnósticas e terapêuticas (Quadro 42-2). Uma variedade de exames diagnósticos e de imagem está disponível, mas a obtenção de uma história uroginecológica completa, mas focada, pode isolar muitas das causas facilmente reversíveis da incontinência (Quadro 42-3). O conhecimento do uso de itens de proteção, como lenços umedecidos, protetores diários, absorventes ou fraldas para adultos, é útil em quantificar a perda urinária. Incluir questões sobre condição de menopausa e uso de tratamento hormonal, história de infecções do trato urinário, cirurgia prévia para remediar a incontinência e condição mental e funcional da paciente é essencial.

A. Questionários para a paciente

Instrumentos de inspeção podem ser valiosos em ajudar a identificar e determinar a gravidade dos sintomas da paciente. Embora inicialmente projetados para a pesquisa clínica, formas resumidas de questionários mais longos existem e podem ser usadas para o cuidado clínico. Levantamentos como o Urinary Distresse Inventory (UDI-6) e o Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7) podem ser facilmente preenchidos pela paciente de modo a facilitar o diagnóstico e acompanhar as intervenções de tratamento.

Quadro 42-2 Sintomas do trato urinário inferior

Incontinência urinária: a queixa de vazamento involuntário.

Incontinência urinária de esforço: a queixa de vazamento involuntário no esforço ou exercício físico ou espirrar ou tossir.

Incontinência urinária de urgência: a queixa de vazamento involuntário acompanhado por urgência.

Incontinência urinária mista: a queixa de vazamento involuntário associado com urgência e também exercício, esforço, espirrar ou tossir.

Incontinência (urinária) postural: a queixa de perda involuntária de urina associada com mudança na posição corporal, por exemplo, levantar de uma posição sentada ou deitada.

Enurese noturna: queixa de perda involuntária de urina que ocorre durante o sono.

Incontinência (urinária) contínua: queixa de perda involuntária contínua de urina.

Incontinência (urinária) insensível: queixa de incontinência urinária em que a mulher não teve consciência de que ela ocorreu.

Incontinência coital: queixa de perda involuntária de urina com a relação sexual.

Síndrome da bexiga hiperativa (urgência): urgência urinária, geralmente acompanhada por frequência e noctúria, com ou sem incontinência urinária de urgência, na ausência de infecção do trato urinário ou outra patologia óbvia.

Frequência diária aumentada: a queixa da paciente que considera que urina com muita frequência durante o dia.

Noctúria: a queixa de que o indivíduo tem que acordar 1 ou mais vezes para urinar.

Urgência: a queixa de um desejo imperioso súbito de urinar que é difícil segurar.

Quadro 42-3 Questões úteis ao obter a história de incontinência

Você perde urina quando tosse, espirra ou ri?
Você alguma vez já sentiu uma necessidade forte e desconfortável de urinar de tal modo que se não conseguir chegar ao toalete, você perde urina?
Quantas vezes ao dia você urina?
Quantas vezes você levanta à noite para urinar após ter ido dormir?
Você já molhou a cama?
Você perde urina durante a relação sexual?
Você usa absorvente para proteger suas roupas?
Se sim, com qual frequência você troca o absorvente: quando tem apenas algumas gotas, quando está úmido ou quando está totalmente molhado?
Após urinar, você sente gotejar ou ainda sente a presença de urina em sua bexiga?
Dói quando você urina?
Você perde urina sem urgência de ir urinar?

B. Diário de micção

Um diário de micção ou um *urolog*, que avalie com precisão a frequência e o volume é uma ferramenta útil. Por um período de 24 a 48 horas, a paciente registra toda a ingestão de líquido e mede e registra toda a produção de urina, incluindo frequência e episódios de vazamento (Fig. 42-5). Vários estudos têm validado o diário de evacuação como uma ferramenta confiável no diagnóstico e manejo da urgência urinária ou incontinência de urgência. Esses dados são benéficos para o médico, porque esclarecem os padrões de micção em casa, particularmente nos idosos. Eles são, muitas vezes, úteis também para as pacientes, porque fornecem um foco sobre o problema e podem servir como uma base para intervenções de tratamento como treinamento comportamental, manobras na bexiga e manejo farmacológico.

C. Exame de urina

O exame da urina é uma parte essencial da avaliação da incontinência urinária para qualquer paciente com STUI. A infecção é uma causa comum das queixas urinárias, incluindo frequência, urgência e incontinência. Uma amostra de urina com coleta limpa é adequada para o exame de urina de rotina; contudo, uma amostra estéril obtida por sondagem vesical é apropriada para pacientes incapazes de executar corretamente a coleta ou se a urocultura prévia foi equivocada devido à contaminação da flora cutânea.

Proteína urinária, glicose, cetonas, hemoglobina, cilindros e nitratos podem indicar lesão ou doença renal primária. A avaliação microscópica do sedimento urinário pode indicar dano

tubular renal com a presença de cilindros ou indicar infecção pela presença de leucócitos e hemácias. Mais de 6-8 leucócitos por campo de grande aumento junto com a presença de bactérias são extremamente sugestivos de infecção do trato urinário.

D. Exame físico

Um exame ginecológico e neurológico geral deve ser feito em todas as pacientes, com um foco nas paredes vaginais e no soalho pélvico. A paciente deve se dirigir à clínica com bexiga confortavelmente cheia para a urofluxometria e avaliação residual pós-miccional. Um exame deve ser feito com a paciente na posição de litotomia. O exame deve começar com uma avaliação da área vulvar. Em pacientes na pós-menopausa, a atrofia e a mudança da arquitetura labial podem ser devidas à deficiência de estrogênio. As dermatoses vulvares podem ser coexistentes com as queixas vulvares atribuídas à incontinência. A presença de inflamação ou irritação da umidade crônica ou uso de absorvente devem ser observados. A presença de secreção deve ser observada, porque isso pode imitar a incontinência urinária. O exame da uretra com palpação da parede vaginal anterior sob a uretra para flutuação, massas ou secreção pode revelar sinais de divertículo uretral, infecção da uretra ou, raramente, carcinoma. A sensibilidade pode apontar para a síndrome de dor uretral, uma condição marcada pela dor uretral episódica geralmente com a micção e pela frequência durante o dia e noctúria.

A integridade da parede vaginal deve ser avaliada. Rugas vaginais, ou pregas no epitélio, são normais e tendem a estar ausentes se a fâscia endopélvica de apoio subjacente estiver separada. A presença de defeitos na parede (cistocelos), defeitos na parede vaginal posterior (retocelos) e defeitos apicais (prolapso uterino ou enterocele) podem ser quantificadas. A posição uterocervical, ou, se a mulher tiver sofrido uma histerectomia, a posição da cúpula vaginal e sua descida devem ser registradas. A posição das paredes vaginais deve ser observada na posição de litotomia em repouso e com a manobra de Valsava/esforço. Um espéculo de Sims ou lâmina inferior de um espéculo de Graves permite a fácil visualização das paredes vaginais anterior e posterior. A gravidade da lassidão vaginal, que pode ser mascarada na posição supina, pode com frequência ser mais bem extraída com a repetição do exame na posição ereta enquanto a paciente coloca um pé no degrau da mesa de exame ou em um pequeno degrau portátil.

A mobilidade do nível do colo vesical é muitas vezes observada em mulheres com incontinência urinária. A hiper mobilidade uretral deve ser interpretada com cuidado, porque ela pode estar presente em mulheres sem incontinência. Na ausência de mobilidade, o médico deve questionar o diagnóstico de incontinência de esforço e considerar a possibilidade de um esfíncter uretral fixo ou danificado (**deficiência esfíncteriana intrínseca**) para explicar a perda urinária relacionada com o esforço.

E. Teste de esforço por tosse urinário

Fazer a paciente realizar a manobra de Valsava ou tossir forçosamente repetidas vezes para reproduzir a perda de urina no início do exame pode revelar a presença da incontinência. A observação da perda de urina imediatamente com a tosse ou a manobra

Urolog

[illegible]

▲ **Figura 42-5** Diário urinário (*urolog*).

de Valsava pode esclarecer a necessidade de um teste urodinâmico mais complexo se a queixa for menor. Se não houver perda de urina, a paciente é solicitada a ficar em pé com as pernas alinhadas aos ombros e solicitada a tossir. A perda imediata de urina sugere um diagnóstico de IUE.

O exame bimanual para avaliar o tamanho uterino, posição e descida dentro do canal vaginal e palpação dos ovários deve ser realizado. Um exame retovaginal permite a avaliação adequada da parede vaginal posterior. O tônus do esfíncter anal pode ser avaliado em repouso com a contração anal. A presença de impação fecal deve ser eliminada, porque essa condição se mostrou um fator contribuinte para a incontinência urinária, particularmente na população idosa.

F. Exame neurológico

O controle da micção é complexo e de múltiplos níveis, com o controle autônomo e voluntário. Além de uma história completa

e rastreamento para sintomas neurológicos, um exame físico minucioso é importante, porque muitas doenças neurológicas podem se apresentar com disfunção de micção na ausência de achados neurológicos evidentes.

Condição mental, força motora, função sensorial, reflexos tendinosos profundos e integridade da medula espinal sacral devem todos ser avaliados. Testar a orientação da paciente em relação ao tempo e espaço e avaliar as habilidades de fala e compreensão irão ajudar a determinar a sua condição mental. O controle motor pode ser diminuído em lesões cerebrais focais ou medulares, mais comumente o mal de Parkinson, esclerose múltipla e acidente vascular cerebral (AVC). A força motora é testada nas extremidades inferiores avaliando-se a flexão do quadril, joelho e tornozelo, bem como eversão e inversão do tornozelo. Os reflexos tendinosos profundos são testados na patela, tornozelo e pé plano. A sensação pode ser testada nos dermatômos usando o leve toque e uma picada de agulha sobre a área do períneo e coxa. As deficiências devem ser notadas, mas

deve-se ter em mente que há uma sobreposição considerável na inervação sensorial nas raízes nervosas sensoriais. As raízes nervosas da medula espinal sacral 2-4 contêm neurônios vitais que controlam a micção. O reflexo anal e o reflexo bulbocavernoso podem confirmar a integridade das funções reflexas neurovisceral e uretral. Esses reflexos podem ser evocados massageando a área perianal e procurando a contração do esfíncter anal externo e batendo ou comprimindo gentilmente o clitóris e observando a contração do músculo bulbocavernoso, respectivamente. Esses reflexos são com frequência mais fáceis de se extrair no início do exame, mas sua ausência nem sempre é indicativa de deficiência neurológica. Deficiências neurológicas clinicamente observadas devem levar a uma consulta a um neurologista.

G. Urodinâmica

Um estudo urodinâmico é qualquer teste que forneça informação dinâmica objetiva sobre a função do trato urinário inferior. Muitos métodos e testes estão disponíveis (Quadro 42-4). Alguns métodos são simples, como diários que acompanham a frequência e o volume de urina, e alguns métodos são mais complexos, requerendo equipamento especial e treinamento. Uma cistometria pode ajudar na descoberta de uma bexiga instável, incontinência por excesso de fluxo, redução da capacidade da bexiga ou anormalidades da sensação da bexiga. Um cistometria pode ser feita usando manometria d'água ou métodos mais avançados. O teste urodinâmico complexo aumenta a precisão diagnóstica e muitas vezes pode identificar a razão para a falha da terapia prévia. Podem ser feitas a urofluxometria para medir a pressão do detrusor e taxa de fluxo para avaliar a disfunção da micção. Se houver suspeita de uma uretra com mau funcionamento, como

na deficiência esfíncteriana intrínseca (DEI), o perfil da pressão uretral (PPU) ou ponto de pressão de vazamento abdominal (PPVA) pode ser medido para avaliar as pressões de fechamento uretral. Esses testes são particularmente úteis em casos difíceis ou complexos.

As indicações para um teste mais complexo na forma de urodinâmica de múltiplos canais não são padronizadas e cada paciente deve ser avaliada individualmente (Quadro 42-5). Contudo, alguns critérios básicos, se satisfeitos, indicam necessidade de avaliação urodinâmica, o que pode ajudar no diagnóstico mais preciso e, assim, no manejo clínico ou cirúrgico adequado.

H. Cistoureteroscopia

A avaliação endoscópica é um adjunto inestimável para o diagnóstico e manejo da paciente uroginecológica. Ele é um procedimento ambulatorial simples que pode produzir importantes dados quando feito por médicos experientes. A cistoureteroscopia é indicada para hematúria e micções com sintomas irritantes, em particular na presença de cirurgia para continência prévia, micção obstrutiva, suspeita de divertículos ou fistula ou incontinência persistente e como uma avaliação pré-operatória antes da cirurgia pélvica reconstrutiva.

I. Testes de imagem

Os exames radiológicos podem ser um componente integral da avaliação da disfunção do trato urinário inferior e das anormalidades. Contudo, essas modalidades são de uso limitado na avaliação de todas as pacientes incontinentes, menos as mais

Quadro 42-4 Métodos para estudo urodinâmico

Exame	Propósito	Indicações
Cistometria simples	Mede a pressão e o volume na bexiga.	Útil em pacientes com sintomas evidentes.
Cistometria complexa	Parâmetros múltiplos: volume da bexiga, taxa de enchimento, pressão na bexiga, pressão abdominal e pressão do detrusor subtraída.	Informação mais precisa sobre a função da bexiga; tipo mais comum de exame urodinâmico.
Urofluxometria	Mede a taxa de fluxo com medidores de fluxo eletrônicos especiais.	Útil para a impressão geral da função da evacuação.
Fluxo-pressão	Combina cistometria complexa e urofluxometria; mede a pressão da bexiga, pressão abdominal, pressão do detrusor subtraída e fluxo de urina.	Fornecer uma maneira precisa de diferenciar a contração do detrusor, esforço e relaxamento pélvico como mecanismos de micção.
Pressão no ponto de vazamento	Usando pressões abdominais ou da bexiga, a resistência uretral ao esforço abdominal é medida.	Usada na avaliação da função do esfíncter uretral.
Profilometria de pressão uretral	Usando um cateter de transdução duplo, a pressão da bexiga e da uretra podem ser registrada simultaneamente.	Usada na avaliação da função do esfíncter uretral.
Eletromiografia	Eletrodos de superfície ou agulha para determinar a atividade do músculo estriado do soalho pélvico ou os esfíncteres anal e uretral.	Útil em pacientes com padrões de micção anormais.

Quadro 42-5 Indicações para estudo urodinâmico de múltiplos canais

Histórias e sintomas complicados
Usar ao considerar a cirurgia para correção da incontinência ou prolapso de órgão pélvico
Doença neurológica subjacente
Incontinência de urgência refratária às terapias conservadoras iniciais
Vazamento contínuo
Cirurgia de continência prévia
Achados clínicos não se correlacionam com os sintomas
Pacientes idosas > 65 anos de idade

complexas. A ultrassonografia se tornou um adjunto cada vez mais frequente na investigação para distúrbios do soalho pélvico no consultório e no laboratório de urodinâmica. A ressonância magnética (RM) se tornou mais extensamente usada em pacientes com DSP e prolapso. À medida que a técnica se tornou menos dispendiosa, as aplicações para usos da RM na ajuda da avaliação uroginecológica irão se expandir.

► **Diagnóstico diferencial**

Ver Quadro 42-1.

INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO

A **incontinência urinária de esforço (IUE)** é definida como a queixa de vazamento involuntário no esforço ou exercício físico ou ao tossir ou espirrar. Normalmente, em repouso a pressão intrauretral é maior do que a pressão intravesical. A diferença na pressão entre a bexiga e a uretra é conhecida como **pressão de fechamento uretral**. Se a pressão intra-abdominal aumenta, como acontece com a tosse, espirro ou esforço, e se essa pressão não for igualmente transmitida para a uretra, então, a continência não é mantida e o vazamento de urina ocorre. O que é considerado como causador desta inequidade na transmissão da pressão não é universalmente aceito; contudo, a terapia cirúrgica direcionada à estabilização do suporte suburetral parece ser o mecanismo para a correção em longo prazo.

► **Tratamento****A. Medidas não cirúrgicas**

Para a maioria das pacientes com IUE, a consideração das intervenções mais simples, menos invasivas e menos dispendiosas é adequada (Quadro 42-6.). As medidas alimentares podem ser instituídas com a identificação de itens que podem ser modificados. A redução no consumo de bebidas cafeinadas e bebidas

Quadro 42-6 Manejo não cirúrgico da incontinência urinária

Terapia comportamental
Manejo de líquido
Treinamento da bexiga
Teste do músculo do soalho pélvico <ul style="list-style-type: none"> • Biofeedback • Cones vaginais
Estimulação elétrica funcional
Farmacoterapia
Neuromodulação sacral

alcoólicas deve ser estimulada. A restrição hídrica em pacientes sem problemas médicos crônicos, como doenças cardiovasculares, renais ou endocrinológicas, pode ser tentada. A micção programada para prevenir o enchimento da bexiga até uma capacidade que ocasione perda de urina deve ser feita com o uso de um diário miccional. O diário pode também facilitar a discussão entre paciente e médico à medida que a terapia avança.

Os exercícios para o músculo do soalho pélvico ou exercícios de Kegel foram considerados extremamente úteis em pacientes com formas de leve a moderadas de incontinência. As contrações voluntárias repetitivas focadas dos músculos do elevador do ânus (pubococcígeo, coccígeo e iliococcígeo) obtidas quando a paciente contrai ou comprime o músculo como se fosse impedir a passagem de flatulências são uma terapia efetiva. A contração exerce uma força de fechamento sobre a uretra e aumenta a sustentação muscular aos órgãos pélvicos. A paciente deve então receber instruções escritas e verbais sobre a execução dos exercícios. Repetições, com cada contração mantida por 3-5 segundos alternada com períodos de relaxamento, devem ser iniciadas em 45-100 repetições diárias. Em cenários nos quais a paciente está motivada e tem instrução individual e acompanhamento e suporte completos, os resultados de cura ou melhora do controle da bexiga (redução na perda urinária) podem ser de até 75%.

1. Biofeedback — O *biofeedback* é um adjunto aos exercícios do soalho pélvico que é usado para facilitar a compreensão da paciente dos músculos adequados a serem contraídos. Usando um cateter de pressão e monitoramento miográfico, um sinal visual ou auditivo da resposta fisiológica pode ser fornecido à paciente para ajudar a refinar as habilidades do exercício. Com o uso de eletromiografia de superfície sobre o períneo para medir a contração do elevador e um monitor de pressão na vagina ou reto para indicar a pressão abdominal, a paciente pode ser instruída a contrair preferencialmente o soalho pélvico sem contração abdominal concomitante. Estudos usando uma variedade de técnicas demonstram uma taxa de cura de 54-95% ou melhora na IUE. A eficácia dessa modalidade é altamente dependente da

motivação e obediência da paciente. Os exercícios para o músculo do soalho pélvico com ou sem *biofeedback* requerem implementação e prática contínuas ou a efetividade irá diminuir.

2. Estimulação elétrica — Como uma alternativa à contração ativa por parte da paciente dos músculos elevadores, a estimulação elétrica dos músculos via pequenas correntes elétricas pode ser usada para ajudar a IUE e a incontinência mista. Com o uso de eletrodos intravaginais ou transretais com estimuladores, os músculos pélvicos automaticamente se contraem e são desse modo artificialmente “treinados”. Quando usada em longo prazo, os músculos enfraquecidos são fortalecidos, e a inervação, restabelecida durante a ativação. As experiências com os dispositivos são variáveis, mas eles geralmente mostram um impacto positivo sobre a incontinência e aceitável tolerância da paciente.

3. Pessários — Os dispositivos intravaginais ou pessários para corrigir as deficiências anatômicas associadas com a incontinência de esforço têm sido há tempos usados para abordar este problema constrangedor. Muitos dispositivos foram oferecidos, mas as soluções em longo prazo para a incontinência ainda têm que ser provadas na população geral. Os pessários, tradicionalmente usados para o tratamento do prolapso genital, também se mostraram tendo um papel potencial no suporte do colo vesical e uretra, prevenindo a incontinência de esforço. Muitos dispositivos de pessários projetados para encaixar-se na vagina e elevar o colo vesical estão disponíveis. A continência pode muitas vezes ser atingida, porque muitos dispositivos obstruem adequadamente o colo vesical e a uretra. Assim como os dispositivos intravaginais, a manutenção é essencial para evitar a obstrução urinária e erosão vaginal se o pessários forem muitos compressivos.

B. Manejo cirúrgico

O tratamento cirúrgico pode ser oferecido para a incontinência de moderada à grave. A incontinência urinária não é uma condição letal, e a decisão de operar deve ser baseada nos sintomas da paciente e no impacto sobre a vida diária. Muitas pacientes são capazes de tolerar a leve perda de urina, e o que muitas vezes provoca um desejo de tratamento é um aumento na perda acima de um limiar tolerável. Se o manejo clínico para melhorar o controle da bexiga for possível e os sintomas forem reduzidos para abaixo deste limiar, então o manejo clínico é mais desejável. Caso contrário, a cirurgia deve ser considerada.

Pelo menos 130 procedimentos operatórios foram descritos para o tratamento da incontinência urinária de esforço feminina. Não é surpresa que muitos destes procedimentos não tenham resultado em sucesso de longa duração. Para as pacientes que desejam a correção cirúrgica, as opções podem ser categorizadas por método ou abordagem cirúrgica (Quadro 42-7). Comum à maioria dos procedimentos cirúrgicos é a restauração do suporte do colo vesical pela elevação da junção uretrovesical. Alguns procedimentos reconstroem os suportes do colo vesical e fornecem uma camada suburetral estável.

A avaliação da taxa de cura de qualquer tratamento cirúrgico para a incontinência por estresse genuína deve levar em consideração a seleção de pacientes, acurácia do diagnóstico

Quadro 42-7 Tratamento cirúrgico de incontinência urinária por estresse

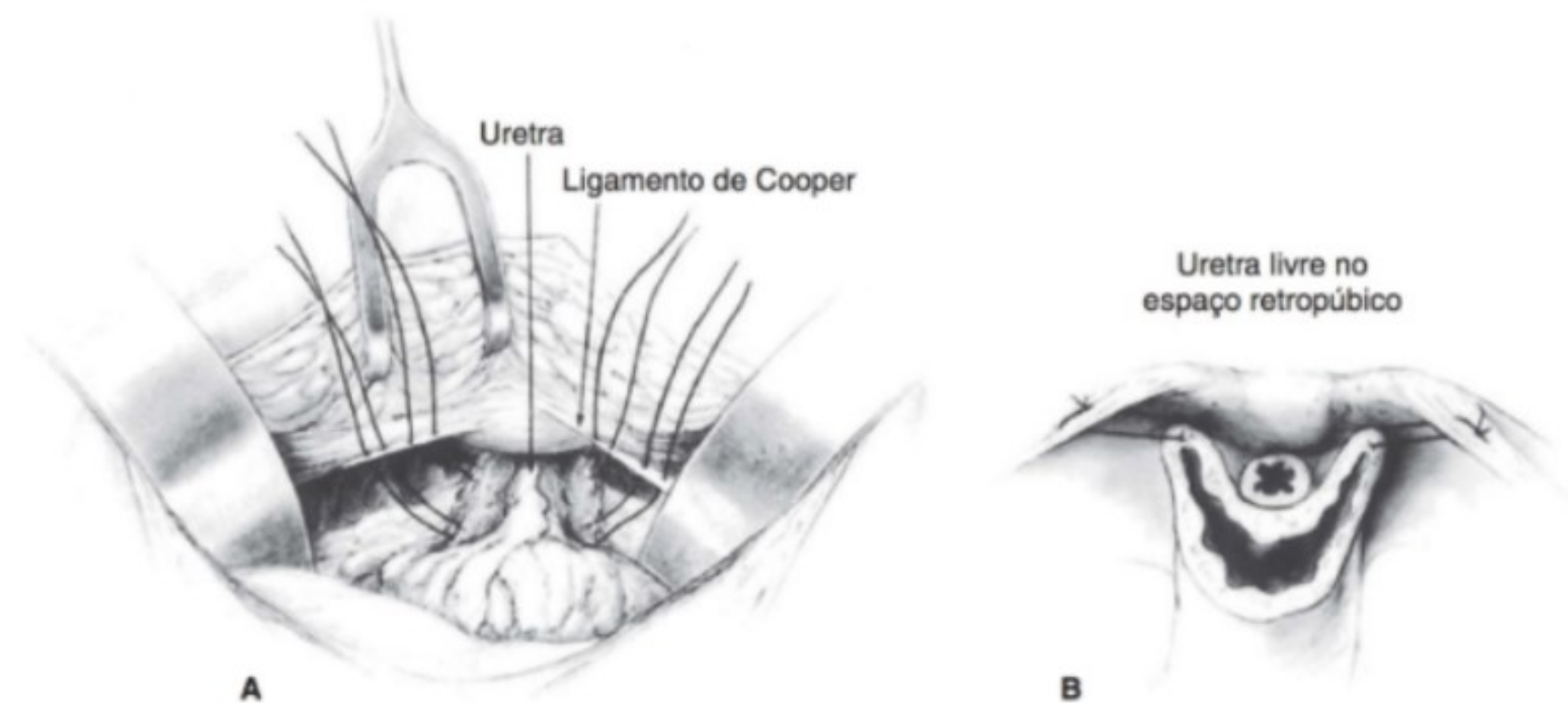
Uretropexia retropúbica Burch (aberta ou laparoscópica) Marshall-Marchetti-Krantz
Sling suburetral
Sling de uretra média Retropúbico Transobturador Incisão simples
Agentes de saliência uretral

pré-operatório, duração do acompanhamento pós-operatório e critérios para cura. As taxas de cura registradas para os procedimentos variam de 60-100%, com 75-90% sendo a taxa geralmente aceita. A maior parte das falhas parece resultar do diagnóstico pré-operatório incorreto, técnica cirúrgica defeituosa e falhas na cicatrização.

1. Colpopexia retropúbica abdominal — A colpossuspensão de Marshall-Marchetti-Krantz (MMK) e de Burch são as duas cirurgias retropúbicas clássicas para a incontinência. Elas partilham o mesmo mecanismo de correção. Primeiro, as duas suspendem o tecido periuretral e paravaginal no nível da junção uretrovesical e, segundo, as duas usam um firme ponto de inserção para a fixação dessas suturas de suspensão. No procedimento MMK, as suturas são fixadas ao periosteo do osso púbico e, no procedimento de Burch, ao ligamento iliopectíneo (ligamento de Cooper) (Fig. 42-6). A colpossuspensão de Burch tem sido um tratamento duradouro de pacientes com hipermobilidade do colo vesical e IUE genuína. Nos estudos longitudinais e ensaios randomizados comparativos contra outros procedimentos, o procedimento de Burch mantém altas taxas de cura objetiva e subjetiva de 80% após 5 anos e 68% após 10 anos de acompanhamento.

Uma abordagem laparoscópica à colpossuspensão de Burch oferece o benefício da cirurgia minimamente invasiva com o mesmo nível de eficácia.

2. Slings suburetrais — O *sling* suburetral foi um dos procedimentos cirúrgicos originais desenvolvidos para correção da IUE. O conceito da restauração da continência circulando a uretra com tecido de suporte, da paciente ou de material externo, foi introduzido no início do século XX. As técnicas contemporâneas usaram a fásia da própria paciente colhida da perna ou fásia retal, ou fásia de doador na forma de fásia lata cadavérica. As taxas de cura dos procedimentos de *sling* suburetral para a incontinência de esforço genuína variam de 70-95%. As taxas registradas variam devido à heterogeneidade das pacientes e muitas são de falhas cirúrgicas prévias. As variações no material do *sling* e na técnica têm tornado as taxas de cura entre as técnicas de *sling* de difícil interpretação. Além disso, a maioria dos estudos varia na definição de cura e pode não distinguir entre cura e melhora.



▲ **Figura 42-6** Procedimento cirúrgico abdominal para corrigir a incontinência de esforço. (A) A parede vaginal anterior foi mobilizada. Duas suturas foram colocadas em ambos os lados e bem laterais à linha média. As suturas distais estão opostas à uretra média. As suturas proximais estão no final da junção vesicouretral. As suturas são inseridas ao ligamento de Cooper. (B) A seção cruzada mostra a uretra livre no espaço retropúbico, com levantamento da parede vaginal anterior e a sua sustentação. (Reproduzida, com permissão, de Tanagho EA. Colpocystourethropexy. *J Urol* 1876;116:751. Copyright 1976 by Williams & Wilkins.)

Em um grande ensaio prospectivo comparando *slings* fasciais suburetrais *versus* procedimento de Burch, em 24 meses, as taxas de sucesso foram mais altas para mulheres que se submeteram ao procedimento com *sling* do que para aquelas que se submeteram ao procedimento de Burch (66% *versus* 49%, respectivamente). Esses resultados de eficácia são notáveis; em um estudo de revisão sumarizado as taxas de cura de tratamentos cirúrgicos para IUE, foram revisados 16 estudos comparando os procedimentos de *sling* com colposuspensão. Dos 4 que eram ensaios controlados randomizados compreendendo 150 pacientes, nenhum relatou uma diferença na cura.

3. Slings de uretra média — Essa modificação recente do *sling* é o uso de tela vaginal livre de tensão feita de polipropileno colocado no nível da uretra média. Essa técnica, desenvolvida na Suécia, foi introduzida nos EUA no final da década de 1990. O uso de fita vaginal livre de tensão (FVT), do inglês *tension free vaginal tape*, (Fig. 42-7) foi desenvolvido como uma técnica minimamente invasiva para a correção cirúrgica da IUE genuína. O estudo inicial teve uma taxa de cura de 84% em 75 mulheres com um acompanhamento de 2 anos. As taxas de sucesso desse procedimento, que foram relatadas nos ensaios, variam de 86 a 99%, com acompanhamento de 10 anos. Como esses resultados foram reproduzidos, a maioria dos médicos considera o *sling* de uretra média como o padrão-ouro para a cirurgia da continência.

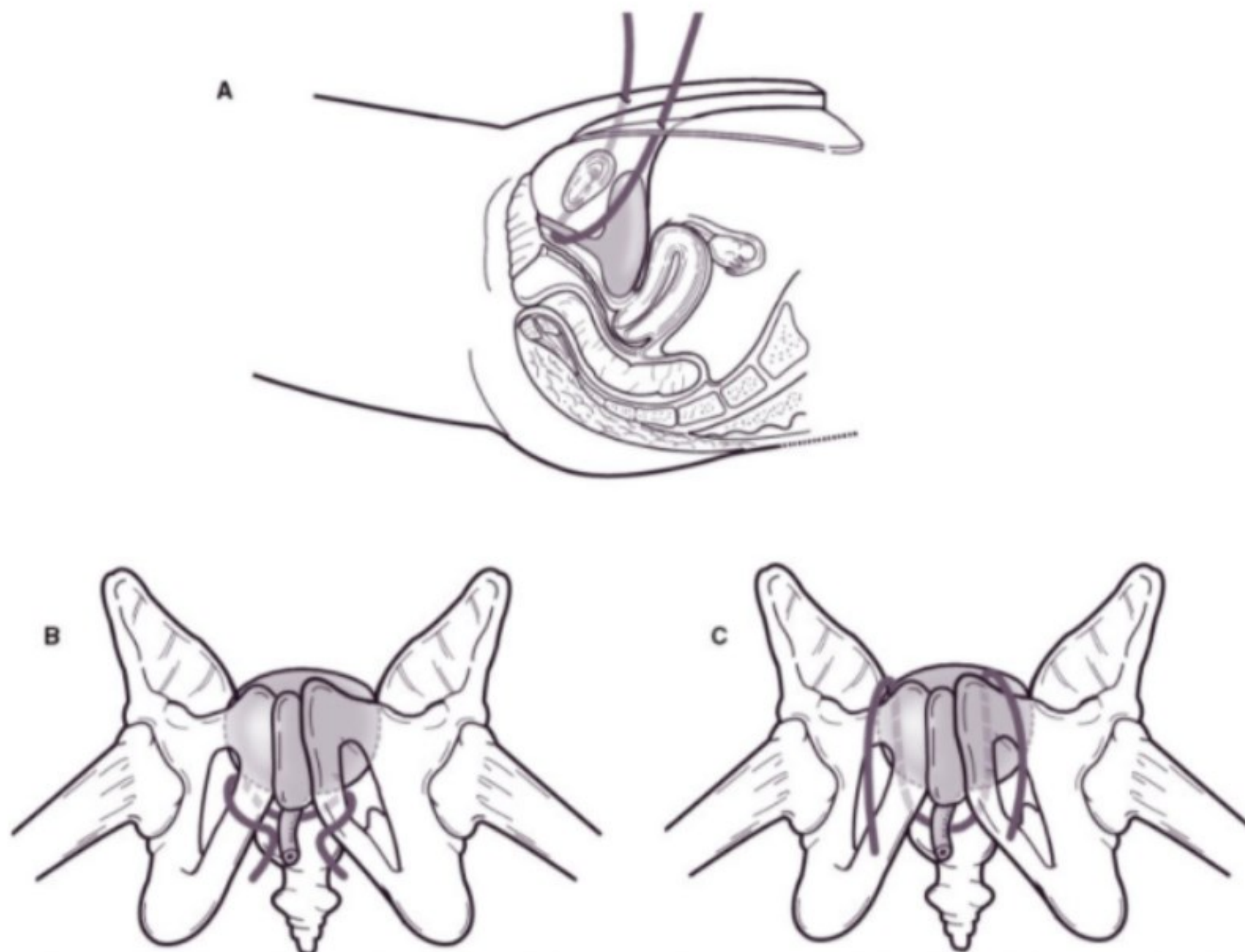
Devido ao sucesso do *sling* de uretra média TVT, inúmeros outros dispositivos usando os mesmos princípios e técnicas estão disponíveis. Todos usam uma tela de polipropileno, mas têm diferentes *designs* de liberação de agulha/trocarte, construção da tela e tipo de bainha. Os dados comparativos entre os dispositivos são escassos.

Uma alternativa à passagem retropúbica é a rota de transobturador, na qual o *sling* é passado através do forame do obturador lateralmente. Isso cria um ponto mais lateral de fixação. A vantagem proposta é a redução na lesão vesical, intestinal ou vascular maior, porque este método evita o espaço de Retzius e não atravessa o espaço peritoneal. Estudos sugerem taxas de cura de 2 anos comparáveis com aquelas da passagem retropúbica (94%). Existem restrições quanto à abordagem do transobturador na medida em que ela se relaciona com a correção da IUE secundária a uma uretra com mau funcionamento e em complicações relacionadas à dor na virilha, particularmente em pacientes magras (Fig. 42-7).

Uma introdução mais recente são os **slings de incisão única**, nos quais, em vez de passar externamente através do forame do obturador, a tela do *sling* é ancorada internamente para dentro da fásia/músculo do obturador.

C. Injeção periuretral e transuretral

A injeção periuretral ou transuretral de um agente edematoso no espaço da submucosa do colo vesical causa estreitamento ou coaptação da uretra proximal e abertura do colo vesical. Isso aumenta a resistência uretral à perda de urina involuntária sem mudar a pressão do fechamento uretral em repouso. Atualmente, o colágeno bovino transversal de glutaraldeído e hidroxiapatita de cálcio são os materiais mais comumente usados. Esse procedimento é geralmente reservado para a IUE genuína causada por deficiência esfíncteriana intrínseca. As injeções podem ser feitas com a paciente sedada com anestesia local com um procedimento ambulatorial ou no consultório médico. Esses materiais são biológicos e reabsorvem com o tempo. A melhora e as taxas de cura são 53-66% em curto prazo e as complicações são mínimas.



▲ **Figura 42-7** (A) Colocação de um *sling* de uretra média na visão sagital. (B) Passagem retropúbica do *sling* de uretra média. (C) Passagem por transobturador do *sling* de uretra média.

D. Esfincteres artificiais

O esfíncter uretral artificial é uma opção efetiva para pacientes com incontinência não passível ao tratamento cirúrgico padrão devido à cicatriz ou atonia uretral. O esfíncter urinário artificial é mais bem usado em pacientes com incontinência devido à função esfíncteriana uretral insuficiente. O esfíncter obstrui a uretra comprimindo o colo vesical via balão de pressão regulada e libera a compressão quando a paciente deseja evacuar. As taxas de sucesso relatadas são de até 91%, mas as taxas de complicação são altas, com 21% das pacientes requerendo reposição cirúrgica das partes ou da totalidade do esfíncter.

INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE URGÊNCIA

A incontinência urinária de urgência é a queixa do vazamento involuntário acompanhado por uma vontade súbita de urinar. A incontinência urinária de urgência pode estar associada com contrações involuntárias da bexiga ou contrações do detrusor; contudo, com mais frequência ela é atribuível ao aumento na

sensibilidade com um forte desejo. O termo **bexiga hiperativa** é, muitas vezes, usado para descrever os sintomas mais comuns de urgência urinária, geralmente acompanhados por frequência e noctúria, com ou sem incontinência urinária de urgência, na ausência de infecção do trato urinário ou outra patologia óbvia. Nem todas as pacientes com bexiga hiperativa têm hiperatividade do detrusor e nem todas as pacientes com hiperatividade do detrusor têm bexiga hiperativa. A bexiga hiperativa é um termo que se presta para abranger todas as condições relacionadas com a urgência da bexiga e polaciúria com ou sem incontinência. A bexiga hiperativa tornou-se um termo clínico preferido, porque abrange o espectro dos sintomas relacionados.

▶ Patogênese

A incidência de bexiga hiperativa varia dependendo da população estudada e da definição aplicada. Consequentemente, a predominância relatada varia amplamente de 8-50% na população geral e nas mulheres com mais de 65 anos ela é estimada em pelo menos 38%. Um importante conceito é que as contrações involuntárias do detrusor para o esvaziamento da bexiga são

normalmente sobrepostas pela inibição cortical da atividade da bexiga reflexa. Na maioria dos casos a causa dos sintomas de bexiga hiperativa é desconhecida. As pacientes com doença neurológica subjacente podem manifestar-se com incontinência urinária. Embora a doença neurológica não seja uma causa comum de bexiga hiperativa, esclerose múltipla, doença cerebrovascular, mal de Parkinson e mal de Alzheimer são muitas vezes associados com contrações da bexiga involuntárias.

► Achados clínicos

A bexiga hiperativa é sugerida pela polaciúria aumentada muitas vezes associada com forte desejo ou uma sensação de perda urinária iminente. A incontinência muitas vezes ocorre antes de a pessoa chegar ao banheiro. Estímulos físicos ou ambientais, como água corrente, clima frio ou lavar as mãos, podem evocar uma urgência. As pacientes muitas vezes descrevem uma síndrome “chave na fechadura”. Isso normalmente é caracterizado por uma urgência descontrolada de urinar ao destrancar a porta após retornar de uma saída da casa. O primeiro ato após chegar em casa é a corrida ao banheiro ou arrisca-se vaziar urina.

► Tratamento

A terapia adequada depende em grande parte da acurácia do diagnóstico de bexiga hiperativa. A história é mais sugestiva e o diagnóstico pode ser confirmado pelo diário miccional, com cistometria no consultório ou mais precisamente com urodinâmica de múltiplos canais.

As pacientes com bexiga hiperativa devem receber primeiro tratamentos simples. Modificações comportamentais e tratamento clínico são a terapia de primeira linha padrão para a incontinência urinária de urgência.

A. Terapia comportamental

A terapia comportamental inclui treinamento da bexiga, micção programada e exercícios para o músculo do soalho pélvico. O retreinamento vesical é um programa educacional que combina instrução escrita e verbal de modo a educar as pacientes sobre os mecanismos do controle normal da bexiga com o ensino de técnicas de distração e relaxamento para resistir aos sinais prematuros de urinar. Criar um plano das micções em que a paciente urina em intervalos pré-estabelecidos enquanto tenta ignorar a urgência de urinar pode progressivamente levar ao restabelecimento do controle voluntário cortical sobre o reflexo de micção.

A micção programada é uma forma de retreinamento da bexiga que novamente demanda a micção regular programada e tenta organizar o horário de micção normal da pessoa. O objetivo não é atrasar a micção resistindo à urgência. Esse método é dirigido às pacientes idosas com problemas mais desafiadores que têm ajuda capacitada disponível.

Os exercícios para o soalho pélvico podem ajudar no tratamento da bexiga hiperativa. A evidência sustenta a utilidade dessa modalidade em todos os tipos de incontinência. Particularmente quando auxiliados com *biofeedback*, os exercícios para

o soalho pélvico podem reduzir em muito os sintomas de polaciúria e incontinência por urgência em até 54-85%.

B. Terapia farmacológica

Um dos tratamentos mais efetivos e populares para a incontinência urinária de urgência e bexiga hiperativa é a farmacoterapia. Inúmeros agentes para o tratamento dessas pacientes têm sido tentados com o passar dos anos, mas apenas alguns têm demonstrado impacto substancial sobre a redução dos sintomas em ensaios controlados. Uma das principais dificuldades do tratamento da bexiga hiperativa é que a causa de bexiga hiperativa ainda está sob investigação. Os fármacos disponíveis podem ser divididos em classes por mecanismo de ação (Quadro 42-8).

Os antimuscarínicos ou anticolinérgicos se tornaram a base do tratamento com fármaco para a bexiga hiperativa. A acetilcolina é o neurotransmissor primário envolvido com a contração da bexiga. O músculo detrusor da bexiga está fortemente abarrotado com receptores colinérgicos. A atividade anticolinérgica, portanto, é uma propriedade da maioria dos fármacos usados para tratar a bexiga hiperativa. As bases da farmacoterapia para bexiga hiperativa incluem cloridrato de oxibutinina e tolterodina. O cloridrato de oxibutinina se mostrou, em ensaios randomizados controlados por placebo, como efetivo no aumento da capacidade vesical, diminuindo a frequência das contrações do detrusor e melhorando os sintomas de urgência urinária em aproximadamente 70% das pacientes. Ele é efetivo para etiologias idiopáticas e neuropáticas da instabilidade do detrusor.

A tolterodina é uma medicação especificamente projetada para a bexiga hiperativa. Ela também possui atividade anticolinérgica com especificidade para a bexiga e age por meio de receptores muscarínicos bem como pelo relaxamento do músculo liso. Em um ensaio controlado randomizado multicêntrico, a medicação comparou-se favoravelmente com a oxibutinina em termos de redução do número de micções em 24 horas e o número de episódios de incontinência. Devido a sua especificidade para a bexiga, a tolterodina tem um perfil de efeitos colaterais mais favorável do que a oxibutinina. Ela também é tomada com menos frequência e melhora a obediência da paciente. As duas estão disponíveis como liberação imediata e formulações de longa duração. A oxibutinina também está disponível para a venda como adesivo transdérmico.

Um grande ensaio comparativo randomizado avaliando a performance das formulações de ação duradoura da oxibutinina e tolterodina demonstrou eficácia similar. Os eventos adversos foram similares, mas a ocorrência de boca seca foi mais alta no grupo da oxibutinina.

Outros antimuscarínicos estão disponíveis. Todos melhoram significativamente os sintomas de bexiga hiperativa, comparados com o placebo. A evidência sugere que as medicações como darifenacina, solfenacina, cloridrato de trospium e fesoterodina têm efeitos colaterais similares ou menores do que aqueles dos antimuscarínicos tradicionais. Existem ensaios comparativos demonstrando essencialmente eficácia e perfis de eventos adversos comparáveis. A maioria da efetividade clínica dos antimuscarínicos, contudo, é limitada pelos efeitos colaterais. A aderência em longo prazo dessas medicações parece ser, na melhor das hipóteses, imperfeita.

Quadro 42-8 Tratamento farmacológico da incontinência de urgência

Nome do fármaco	Tipo de fármaco	Dosagem	Potenciais efeitos colaterais
Cloridrato de oxibutinina	Anticolinérgico (antimuscarínico)/relaxante do músculo liso; amina terciária	15-30 mg diárias	Boca seca, visão borrada, constipação, taquicardia, sonolência, tontura
Cloridrato de oxibutinina	Ver acima	5-30 mg diárias	Ver acima, menos efeitos colaterais do SNC
Oxibutinina transdérmica	Ver acima	3,9 mg/ adesivo ao dia	Ver acima
Tolterodina	Antimuscarínico/relaxante do músculo liso	1-2 mg BID	Ver acima
Tolterodina (longa duração)	Ver acima	2-4 mg QD	Ver acima
Cloridrato de trospium	Antimuscarínico; amina quaternária	20 mg BID	Boca seca, constipação, cefaleia
Darifenacina	Antimuscarínico seletivo; amina terciária	7,5-15 mg QD	Boca seca, constipação, visão borrada, efeitos no SNC reduzidos
Solifenacina	Antimuscarínico seletivo	5-10 mg diárias	Boca seca, constipação, visão borrada
Fesoterodina	Antimuscarínico	4-8 mg diárias	Boca seca, constipação, visão borrada

BID, duas vezes ao dia; SNC, sistema nervoso central; QD uma vez por dia

C. Neuromodulação sacral

A estimulação elétrica aos nervos que controlam a bexiga tem sido usada em pessoas com bexiga hiperativa. Um eletrodo é colocado via forame sacral junto ao nervo sacral (geralmente S3). Em um segundo procedimento, o eletrodo é conectado por cabos sob a pele a um gerador de pulso programável implantado que fornece estimulação dentro de uma série de parâmetros de estimulação. A implantação do gerador de pulso é geralmente executada apenas após um teste bem-sucedido. A tecnologia tem sido usada para pacientes com bexiga hiperativa, incontinência de urgência e dificuldades de micção (retenção de urina) e para algumas pacientes com problemas de evacuação. Ela também tem sido usada no manejo da dor pélvica crônica e é aprovada para a incontinência fecal, mas esta indicação não está incluída nesta revisão.

Nas pacientes com incontinência urinária de urgência causada por hiperatividade do detrusor, a neuromodulação sacral parece agir primariamente pela ativação das fibras do nervo sacral aferente não muscular que inibem os neurônios motores parassimpáticos na medula por meio de interneurônios. Parece que qualquer mudança introduzida pelos eletrodos implantados persiste apenas enquanto o estimulador está ligado, retornando à basal quando a estimulação é interrompida. Um benefício de duração mais longa tem sido relatado para estimulação via eletrodos de plugue vaginal ou anal, persistindo após a interrupção do tratamento. Esses dispositivos são dispendiosos, a cirurgia é invasiva e muitas pessoas precisam de outra operação.

Não está definida a melhor maneira de usar esses dispositivos. Contudo, estimuladores implantáveis que fornecem estimulação

elétrica contínua aos nervos ou raízes nervosas que suprem a bexiga e a pelve, ou aos nervos superficiais que partilham as mesmas raízes nervosas, podem beneficiar pacientes selecionadas com problemas urinários de difícil controle.

INCONTINÊNCIA MISTA

A incontinência mista ocorre quando a incontinência por esforço e a incontinência de urgência ocorrem simultaneamente. As pacientes podem se apresentar com sintomas dos dois tipos de incontinência. Essas pacientes se apresentam com um dilema diagnóstico e terapêutico. A predominância da incontinência mista é mais comum do que a maioria dos profissionais percebe. Uma história detalhada irá revelar sintomas de IUE com perda de urina associada a tosse, espirro ou outro aumento na pressão de Valsava, bem como urgência urinária, frequência e incontinência concomitante. A coexistência dessas duas condições pode ser acarretada por muitas causas. As pacientes com IUE muitas vezes urinam de preferência para evitar uma bexiga cheia e a subsequente perda de urina, condicionando desse modo a bexiga a habituar-se à capacidade funcional baixa. Isso pode promover a sinalização prematura da plenitude da bexiga e resultar em sintomas de urgência frequentes.

► Tratamento

Para a incontinência mista, o tratamento deve ser baseado nos piores sintomas da paciente. Muitas vezes, as pacientes podem priorizar seus sintomas, afirmando que um componente impacta

sua vida mais do que o outro. Ao fazer a paciente separar os sintomas, um plano de manejo prático com expectativas realistas pode ser aconselhado. Um grande desserviço pode ser feito operando uma paciente para restaurar o suporte do colo vesical e remover os sintomas de estresse quando a principal preocupação da paciente é a incontinência de urgência diária enquanto está trabalhando. As medidas conservadoras devem ser tentadas primeiro e, se os sintomas não melhorarem, as medidas cirúrgicas podem ser empregadas visando o alívio do componente do estresse; contudo, há uma chance de 50-60% de que os sintomas de urgência se resolvam após a realização de um *sling* de uretra média.

INCONTINÊNCIA POR TRANSBORDAMENTO

A incontinência por transbordamento é a perda involuntária de urina associada com a distensão excessiva da bexiga na ausência de contração do detrusor.

Patogênese

Essa condição classicamente ocorre em homens que têm obstrução da saída secundária ao alargamento prostático que avança para a retenção urinária. Nas mulheres isso é relativamente uma causa incomum de incontinência urinária. Quando ela ocorre, pode ser proveniente do aumento da resistência de saída de um prolapso vaginal avançado causando uma “torção” na uretra ou após um procedimento de anti-incontinência que sobrecorrigiu o problema. Além disso, ela pode resultar da hiporreflexia da bexiga a partir de uma variedade de causas neurológicas (Quadro 42-9).

A incontinência por transbordamento ocorre com mais frequência devido a uma obstrução pós-operatória se o colo vesical é sobrecorrigido ou com uma bexiga hiporreflexica devido a uma doença neurológica ou lesão na medula espinal. O ato normal de urinar é centralmente controlado pelos centros de micção sacral e pontina. O esvaziamento prejudicado pode ser

o resultado do rompimento do neurônio central ou periférico que mediam a função do detrusor. A falha em identificar precocemente a causa pode levar a disfunção permanente e a lesão do músculo detrusor ou comprometimento nos gânglios parassimpáticos na parede da bexiga.

Achados clínicos

Em geral, os sintomas são perda de urina sem consciência ou gotejamento intermitente e umidade constante. A pressão ou dor suprapúbica podem estar associadas. As pacientes irão muitas vezes observar uma sensação de uma bexiga cheia e a necessidade de esforçar-se para a esvaziar ou aplicar pressão suprapúbica para urinar. As pacientes correm risco de infecção do trato urinário secundária à urina residual persistente na bexiga, que age como um meio para o crescimento bacteriano. Isto é comumente observado após a suspensão do colo vesical. Queixas de jato urinário fraco e sensação de esvaziamento incompleto combinado com o esforço ou aplicação de pressão manual para evacuar são prováveis.

A avaliação deve sempre incluir um estudo residual pós-micção e, se o diagnóstico for questionável, um estudo de fluxo de pressão da micção. Um exame por imagem do trato urinário superior para avaliar as uretras e os rins deve ser feito, porque a retenção de alto-volume persistente pode levar ao refluxo e hidroureter ou hidronefrose e lesão renal se deixada sem diagnóstico.

Tratamento

A drenagem da bexiga para aliviar a retenção é a primeira prioridade. A autocateterização intermitente ou a sondagem vesical de demora pode ser necessária, dependendo da resolução da causa incitadora. No caso da retenção urinária pós-operatória, a função da bexiga pode ser avaliada por determinações de urina residual pós-miccional seriada. Embora nenhum volume normal para a urina residual seja universalmente aceito, menos de 100 mL é geralmente considerado como estando nos limites normais e mais de 150 mL é considerado anormal. Mais de 1 valor é necessário, porque volumes residuais persistentemente altos irão requerer cateterização prolongada.

Quando a retenção urinária ocorre no cenário de doença neurológica, diabetes ou AVC, a correção da causa subjacente é muitas vezes impossível; portanto, o objetivo é prevenir lesão ou dano ao trato urinário superior. O autocateterismo intermitente é preferível a um cateter permanente, que pode predispor à infecção, espasmos na bexiga ou erosão.

O tratamento clínico pode ajudar no cuidado dessas pacientes. Os agonistas de acetilcolina podem estimular as contrações no detrusor em pacientes que têm arreflexia vesical. Bloqueadores α -adrenérgicos podem facilitar o esvaziamento da bexiga relaxando o tônus no colo vesical.

A modificação comportamental na forma de evacuação programada em um esquema predeterminado de esvaziamento independente da urgência irá prevenir o acúmulo de urina. Geralmente, um padrão de evacuação a cada 2-3 horas é preferível. Na arreflexia da bexiga, a pressão manual ou imobilização abdominal podem facilitar o esvaziamento.

Quadro 42-9 Causas da incontinência por regurgitação

Neurológica	Anatômica	Iatrogênica
Trauma da medula espinal	Compressão extrínseca (prolapso nas mulheres)	Cirurgia
Lesões corticais cerebrais	Massa uretral	Obstétrica
Diabetes melito		Anestésica
Esclerose múltipla		
Infecciosa	Farmacológica	
Cistite	Anticolinérgicos	
Uretrite	α -adrenérgicos	

INCONTINÊNCIA DE BYPASS

A perda urinária devido a variações anatômicas anormais é incomum, mas extremamente importante a se considerar na avaliação da mulher incontinente. A incontinência de *bypass* pode muitas vezes imitar outras formas de incontinência urinária, mas geralmente se apresenta como gotejamento ou umidade constantes. As pacientes podem se queixar de perda posicional de urina sem urgência ou antecipação. O diagnóstico desse tipo de incontinência requer um alto nível de suspeita e uma compreensão do desvio anatômico subjacente no trato urinário inferior. As fistulas geniturinárias (vesicovaginal ou ureterovaginal) podem ser uma causa debilitadora de incontinência e são formadas devido à cicatrização insatisfatória da ferida após um evento traumático (p. ex., laceração obstétrica, cirurgia pélvica, trauma perineal ou exposição à radioterapia). O vazamento devido a fistulas é geralmente contínuo, embora ele possa ser evocado pela mudança de posição ou atividades indutoras de estresse. A avaliação deve incluir um exame cuidadoso das paredes vaginais para fistulas. Isso pode ser facilitado enchendo a bexiga com leite ou corante de índigo carmim diluído e procurando por acúmulo no canal vaginal. O teste do absorvente pode ser feito fazendo a paciente ingerir 200 mg de cloridrato de fenazopiridina várias horas antes de um exame subsequente. Ao colocar um tampão na vagina e no períneo, o diagnóstico pode ser confirmado com a inspeção do absorvente após um período de tempo. Uma imagem adicional (urografia intravenosa) e cistoscopia podem identificar a localização exata da comunicação aberrante. Se o diagnóstico for feito cedo, o trato fistuloso pode curar com a cateterização prolongada. Contudo, se este procedimento fracassar ou se o diagnóstico for feito tardiamente, a correção cirúrgica é geralmente a única esperança de cura.

► Divertículos de uretra

Outra importante causa incomum da perda de urina involuntária são os divertículos de uretra. Divertículos são essencialmente fraquezas ou “hérnias” na camada fascial de suporte da bexiga ou uretra. Os divertículos da uretra são mais prováveis de causar sintomas de perda urinária. Eles têm uma incidência de 0,3-3% nas mulheres e são tidos como, em grande parte, uma condição adquirida resultante da obstrução e expansão das glândulas de Skene parauretrais. Os sintomas de pequenas quantidades constantes de vazamento ou secreção uretral são descritos. Uma massa suburetral é visível e palpável no exame físico. Urina ou secreção podem muitas vezes ser “ordenhadas” pela palpação da massa suburetral. O tratamento é geralmente a excisão cirúrgica do divertículo.

INCONTINÊNCIA FUNCIONAL E TRANSITÓRIA

A incontinência pode ser causada por fatores externos ao trato urinário inferior e é particularmente significativa na população geriátrica, porque muitas vezes uma gama de circunstâncias especiais afeta a saúde dos idosos. O dano físico, a função cognitiva, a medicação, as doenças sistêmicas e a função intestinal são todos fatores que podem contribuir para a incontinência. Muitas

pacientes imóveis são incontinentes devido à incapacidade de ir ao banheiro. Os distúrbios cognitivos limitam a capacidade da paciente de responder normalmente à sensação de urinar. Inúmeras medicações têm efeitos sobre a bexiga que podem reduzir a capacidade, inibir a sua função, aumentar a diurese e carga vesical ou relaxar o esfíncter urinário. Além disso, a impactação das fezes e a constipação estão associadas com o aumento na prevalência da incontinência urinária. Os tratamentos devem primeiro identificar os fatores etiológicos da incontinência e então reduzir ou remover a causa.

PROGNÓSTICO

A incontinência urinária é fundamentalmente uma condição que afeta a qualidade de vida. A história natural da incontinência em geral é de estabilidade ou progressão. Excluindo as causas transitórias, a resolução espontânea não é uma característica dessa condição. A maioria das mulheres aprende as maneiras de lidar (uso de absorvente, ir frequentemente ao banheiro, micção programada) e medidas de adaptação (restrição de líquido ou mapeamento do banheiro) para manejar o comprometimento à qualidade de vida. Embora incomodativa e mesmo socialmente debilitante, a extensão do tratamento é guiada pela paciente. Um exemplo de verdadeiro risco à saúde com a incontinência está na obstrução da saída e na retenção urinária com incontinência por transbordamento resultante. A retenção urinária crônica pode levar à dilatação do trato urinário superior e por fim levar à redução na função urinária; portanto, a intervenção nesse cenário é justificada.

Albo M, Richter HE, Brubaker L, et al. Burch coldosuspension versus fascial sling to reduce urinary stress incontinence. *N Engl J Med* 2007;356:21463-2155. PMID: 17517855.

American Urogynecologic Society. <http://www.augs.org>. Accessed March 13, 2012.

Ashton-Miller J, De Lancey JOL. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Ann NY Acad Sci* 2007;1101:266-296. PMID: 17416924.

Brubaker KL, Nygaard I, Richter HE, et al. Two-year outcomes after sacrocolpopexy with and without burch to prevent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2008;112:49-55. PMID: 18591307.

Burgio KL, Goode OS, Richter HE, et al. Combined behavioral and individualized drug therapy versus individualized drug therapy alone for urge urinary incontinence in women. *J Urol* 2010;184:598-603. PMID: 20639023.

Diokno A, Sampselle CM, Herzog AR, et al. Prevention of urinary incontinence by behavioral modification program: A randomized, controlled trial among older women in the community. *J Urol* 2004;171:1165-1171. PMID: 14767293.

Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et al. OPERA Study Group. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: Results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687-695. PMID: 12934777.

Elkelini MS, Abuzgaya A, Hassouna MM. Mechanisms of sacral neuromodulation. *Int Urogynecol J* 2010;2 (Suppl.2):S439-S446. PMID: 20972548.

Holmgren C, Nilsson S, Lanner L, Hellberg D. Long-term results with tension-free vaginal tape on mixed and stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2005;106:38-43. PMID: 15994615.

Holroyd-Leduc JM, Straus SE. Management of urinary incontinence in women: Scientific review. *JAMA* 2004;291:986-995. PMID: 14982915.

National Association for Continence. <http://www.nafc.org>. Accessed March, 13, 2012.

Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, Artibani W. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008;54:740-763. PMID: 18632201.

Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006375. PMID: 19821363.

Richter H, Albo ME, Zyczynski HM, et al. Retropubic versus transobturator midurethral slings for stress incontinence. *N Engl J Med* 2010;362:2066-2076. PMID: 20479459.

Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, Hunskaar S. Norwegian EPINCONT Study. Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. *N Engl J Med* 2003;348:900-907. PMID: 12621134.

Ulmsten U. An introduction to tension-free vaginal tape (TVT)—A new surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12 (Suppl. 2):S3-S4. PMID: 11450978.

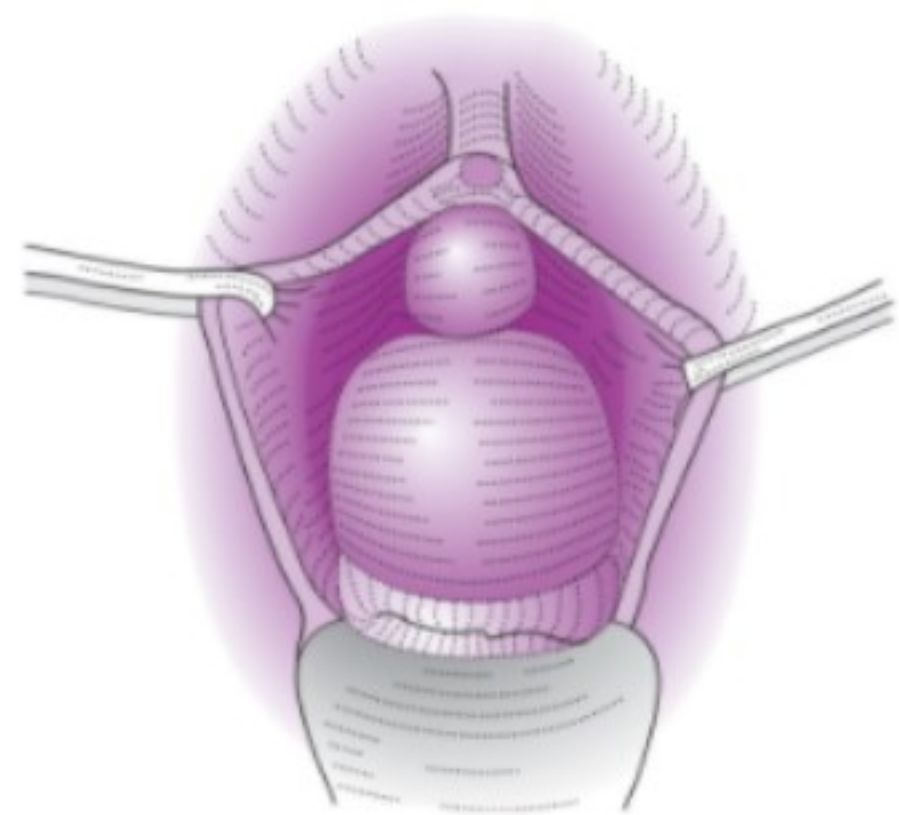
Voices for PFD. <http://www.mypelvichealth.org>. Accessed March 13, 2012.

Ward K, Hilton P; United Kingdom and Ireland Tension Free Vaginal Tape Trial Group. Prospective multicentre randomised trial of tension-free vaginal tape and colposuspension as primary treatment for stress incontinence. *BMJ* 2002;325:67. PMID: 12114234.

PROLAPSO DE ÓRGÃO PÉLVICO

O prolapso de órgão pélvico (POP), incluindo prolapso vaginal anterior e posterior, prolapso uterino e enterocoele, é um grupo comum de condições clínicas que afetam as mulheres. As taxas de prevalência aumentam com a idade, e o POP atualmente afeta milhões de mulheres. Nos EUA, o POP é responsável por mais de 200.000 cirurgias por ano. O risco acumulado por toda a vida de uma mulher se submeter a uma cirurgia para prolapso ou incontinência urinária é de 11%, com um terço das cirurgias representando procedimentos repetidos. O risco de requerer a repetição de um procedimento para POP pode ser tão alto quanto 29%. À medida que a nossa população envelhece, as condições que alteram a qualidade de vida, como o POP, irão demandar mais atenção de nossos serviços de saúde. O prolapso pode ser assintomático ou manifestar-se com debilidade grave e disfunção vesical, intestinal ou sexual associada. A capacidade de rastrear, diagnosticar e tratar estes problemas irá se tornar cada vez mais importante para os médicos.

Os defeitos nas estruturas do suporte pélvico resultam em uma variedade de anormalidades de relaxamento pélvico clinicamente evidentes. Os defeitos do suporte pélvico podem ser classificados por sua localização anatômica.



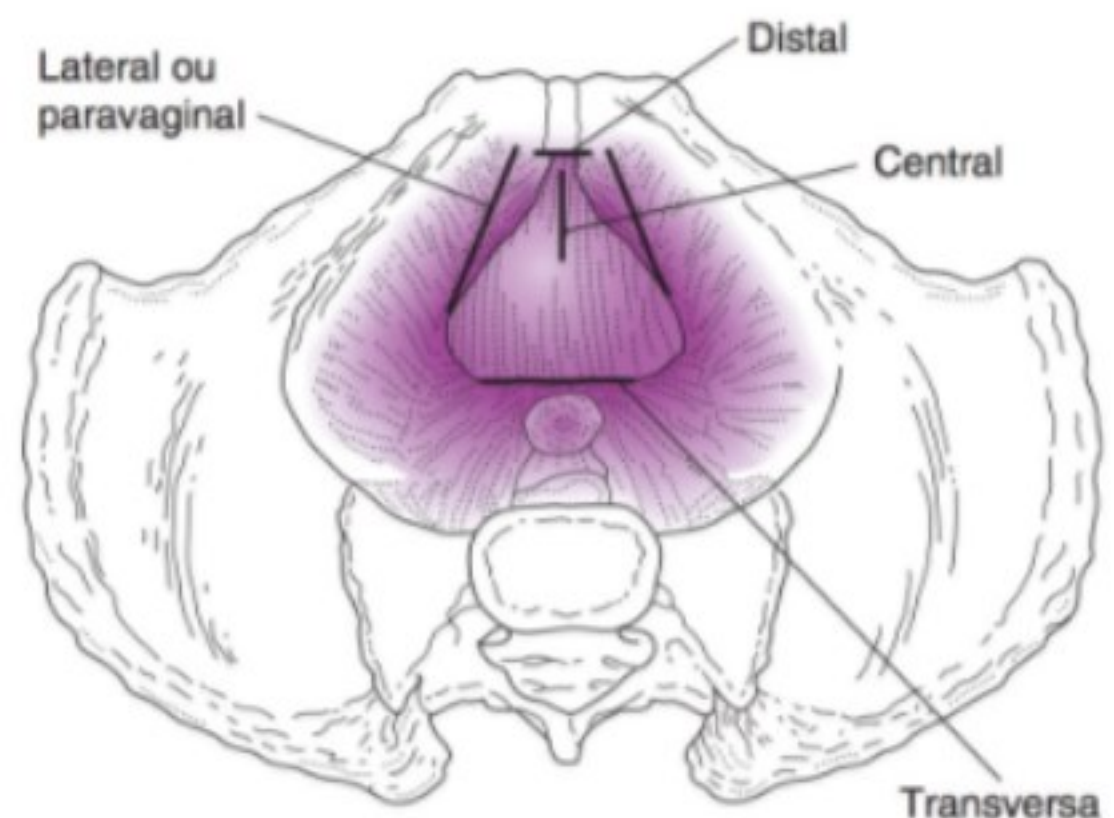
▲ **Figura 42-8** Prolapso vaginal anterior, conhecido como cistocele.

Defeitos da parede vaginal anterior

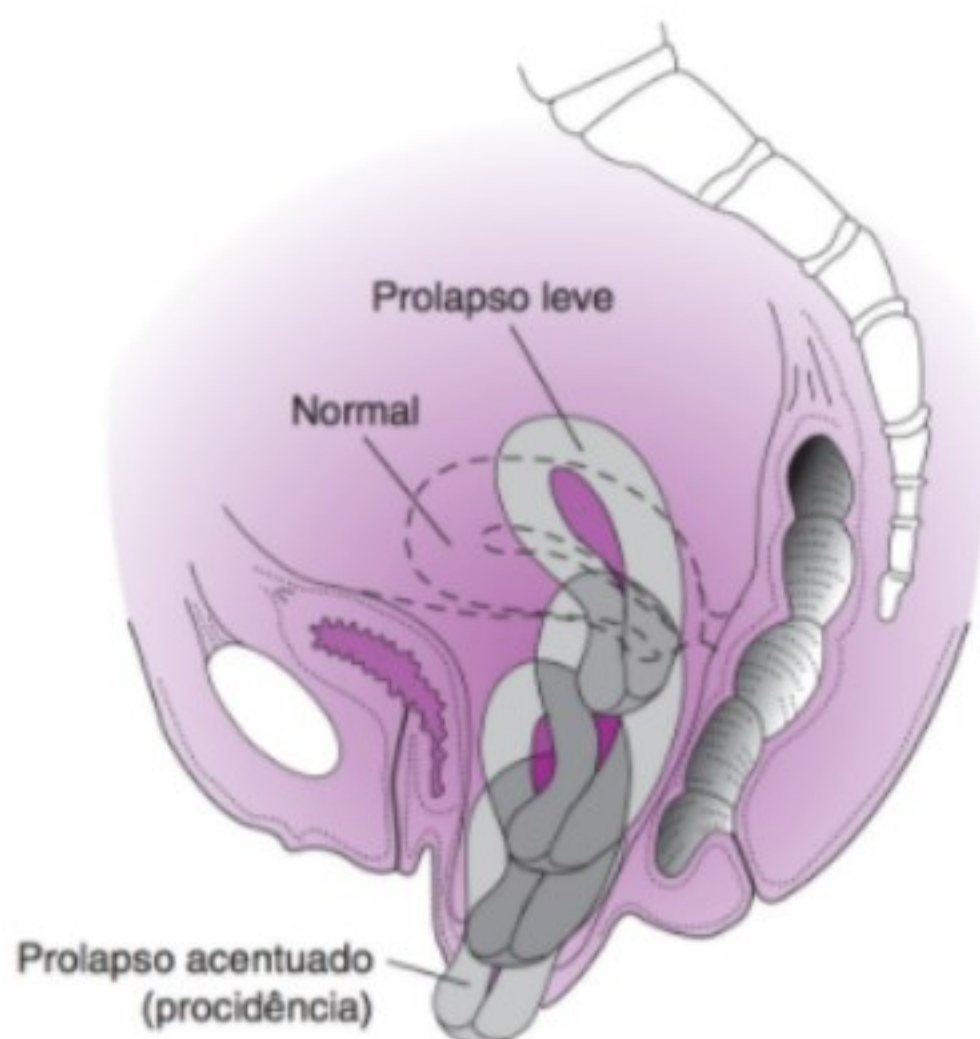


FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ O **prolapso vaginal anterior** descreve um defeito da parede vaginal anterior no qual a bexiga está associada com o prolapso. Ele também é conhecido como uma cistocele (Fig. 42-8).
- ▶ **Prolapso paravaginal/em linha média/transverso** são termos usados para indicar a localização dos defeitos da parede vaginal anterior (Fig. 42-9).



▲ **Figura 42-9** Quatro áreas nas quais a fásia pubocervical pode quebrar-se ou separar-se — 4 defeitos.



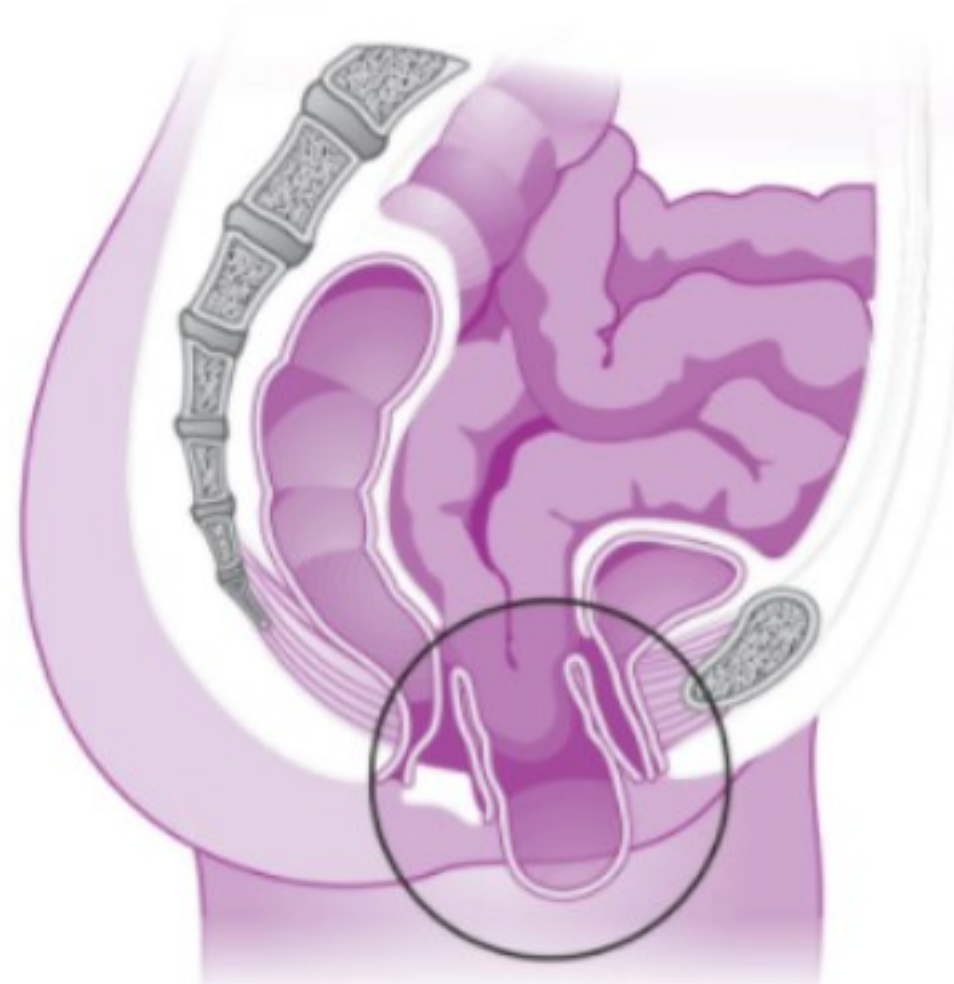
▲ **Figura 42-10** Prolapso do útero.

► Prolapso apical

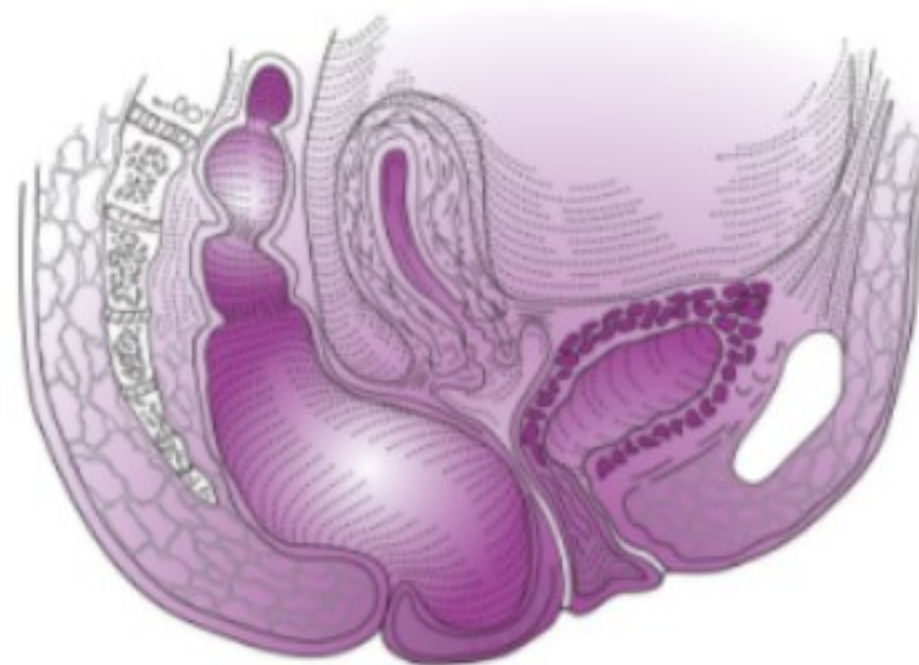


FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- O **prolapso uterino** é mostrado na Figura 42-10.
- **Prolapso da cúpula vaginal** (pós-histerectomia).
- **Enterocel** descreve um defeito da parede vaginal apical no qual o intestino está contido dentro do segmento com prolapso (Fig. 42-11). Em geral, ela ocorre nas mulheres na pós-histerectomia, mas pode ocorrer com o útero *in situ*.



▲ **Figura 42-11** Enterocel e útero com prolapso.



▲ **Figura 42-12** Prolapso vaginal posterior.

► Prolapso da parede vaginal posterior

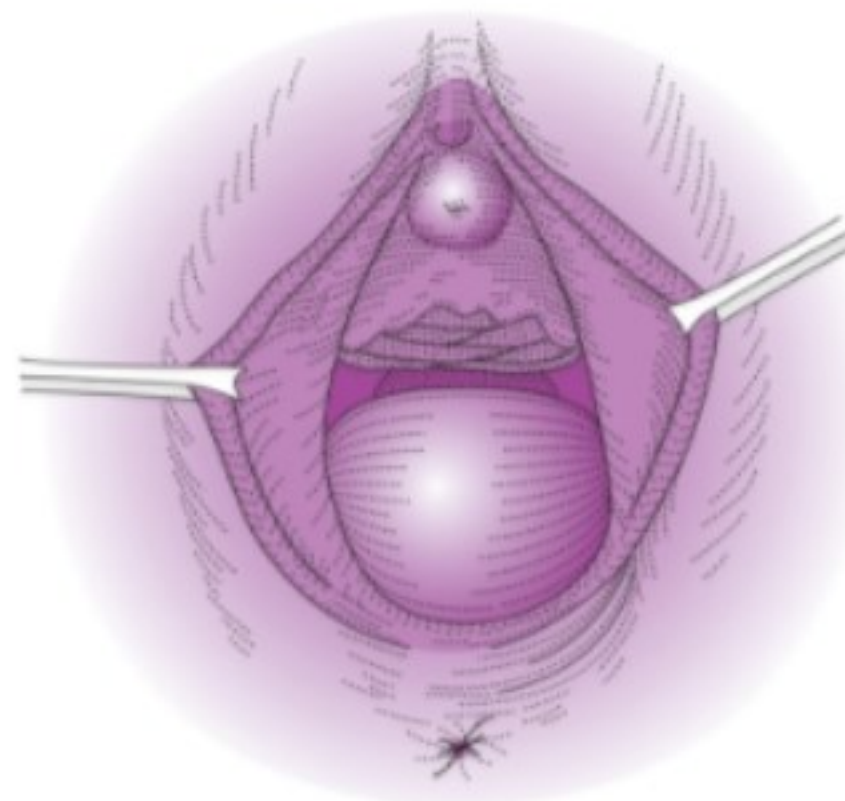


FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- O **prolapso da parede vaginal posterior** descreve um defeito da parede vaginal posterior. Ele também é conhecido como retocele (Figs. 42-12 e 42-13).

► Descrição e estadiamento do prolapso do órgão pélvico

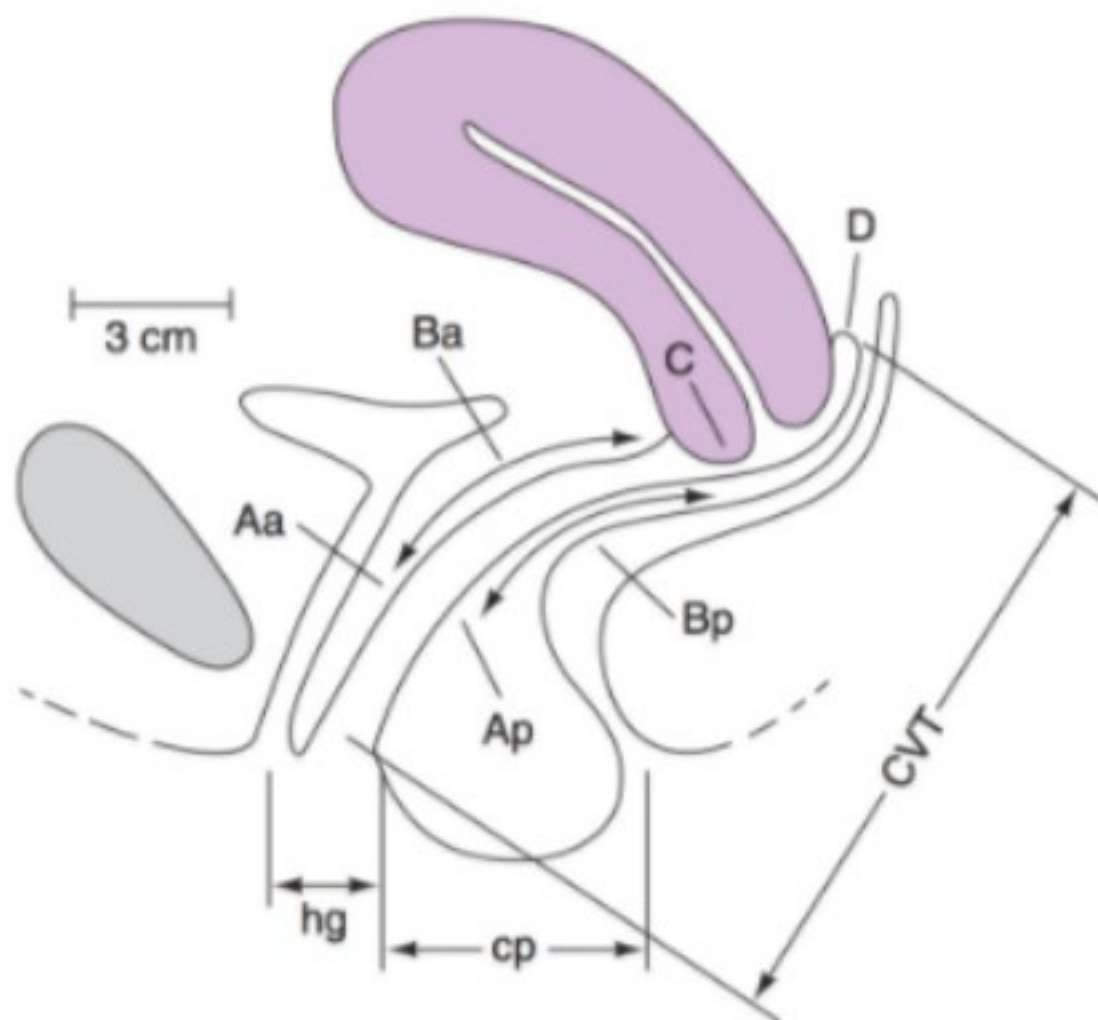
Duas classificações gerais são usadas para descrever e documentar a gravidade do prolapso do órgão pélvico. O sistema mais atualizado emprega medidas objetivas de pontos



▲ **Figura 42-13** Prolapso vaginal posterior, conhecido como retocele.

anatômicos fixos. O sistema The Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) padroniza a terminologia do prolapso do órgão pélvico feminino. Isso é aceito como o método mais objetivo para quantificação do prolapso, uma vez que ele fornece uma descrição mais acurada da anatomia. Esse sistema descritivo contém uma série de medidas específicas do local da anatomia vaginal e perineal. O prolapso em cada segmento é avaliado e medido em relação ao hímen, que é um marco anatômico fixo que pode ser consistentemente identificado. A posição anatômica dos 6 pontos definidos para a medida deve ser em centímetros acima do hímen (número negativo) ou centímetros além do hímen (número positivo). O plano do nível do hímen é definido como 0 (Fig. 42-14 e Quadro 42-10). Os estágios são designados de acordo com a porção mais grave do prolapso quando a extensão total da protrusão foi demonstrada. Um sistema ordinal é usado para medidas de diferentes pontos junto ao canal vaginal e facilita a comunicação entre os médicos e permite o rastreamento objetivo dos resultados cirúrgicos. O sistema POP-Q tem geralmente substituído o sistema "em metades" projetado por Baden e Walker.

Uma melhor compreensão da fisiopatologia dos defeitos de sustentação pélvica, suas causas e apresentações clínicas, permite a individualização da terapia com maior probabilidade de afetar com sucesso o desfecho em longo prazo para cada paciente. Como o POP é uma doença impactante na qualidade de vida, a obtenção de uma história detalhada é um ponto inicial essencial.



▲ **Figura 42-14** Seis pontos (pontos Aa, Ba, C, D, Bp e Ap), hiato genital (hg), corpo perineal (cp) e comprimento vaginal total (CVT) usados para a quantificação do órgão pélvico (Reproduzida, com permissão, de Bump RC, Mattiasson A, Bø K, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:10-17).

Quadro 42-10 Estadiamento do prolapso do órgão pélvico

Estágio 0	Nenhum prolapso é demonstrado. Os pontos Aa, Ap, Ba e Bp estão todos a -3 cm e os pontos C ou D estão entre $-CVT$ (comprimento vaginal total) cm e $-(CVT-2)$ cm (i.e., a quantificação do valor para ponto C ou D é $\leq -(CVT-2)$ cm).
Estágio I	Os critérios para o estágio 0 não foram satisfeitos, mas a porção mais distal do prolapso é > 1 cm acima do nível do hímen (i.e., seu valor de quantificação é < -1 cm).
Estágio II	A porção mais distal do prolapso é ≤ 1 cm proximal ou distal ao plano do hímen (i.e., seu valor de quantificação é ≥ 1 cm, mas $\leq +1$ cm).
Estágio III	A porção mais distal do prolapso é > 1 cm abaixo do plano do hímen, mas protrui a não mais de 2 cm menos que o CVT em centímetros (i.e., o seu valor de quantificação é $> +1$, mas $< +(CVT-2)$ cm).
Estágio IV	Essencialmente, a eversão completa do comprimento total do trato genital inferior é demonstrada. A porção distal do prolapso protrui para pelo menos $(CVT-2)$ cm (i.e., o seu valor de quantificação é $\geq +(CVT-2)$ cm). Na maioria dos casos, a borda principal do prolapso de estágio IV é a cérvice ou a cicatriz da cúpula vaginal.

Reproduzido, com permissão, de Bump RC, Mattiasson A, Bø K, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:10-17.

► Considerações gerais

O relaxamento vaginal anterior e posterior, bem como a incompetência do períneo, muitas vezes, acompanha o prolapso do útero. O prolapso vaginal anterior grande é mais comum do que o prolapso vaginal posterior, porque a bexiga é mais facilmente carregada para baixo do que o reto. Antes da menopausa, o útero com prolapso sofre hipertrofia e fica aumentado e flácido. Após a menopausa, o útero atrofia. Na procidência, a mucosa vaginal engrossa e cornifica, vindo a assemelhar-se com a pele.



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

Os sintomas de POP são, em geral, não únicos a um defeito vaginal particular. Muitas vezes os sintomas são apenas uma reflexão do ponto mais proeminente do prolapso. A maior parte das mulheres se torna sintomática apenas quando o prolapso se aproxima da abertura vaginal. Um conceito crítico é o de que as queixas funcionais podem nem sempre se relacionar com os achados anatômicos.

Os sintomas de POP incluem:

- Sensação de preenchimento vaginal, pressão, peso, de "algo saindo".

- ▶ Sensação de “sentar sobre uma bola”.
- ▶ Desconforto na área vaginal.
- ▶ Presença de uma massa mole, redutível, salientando-se para a vagina e se distendendo através do introito vaginal.
- ▶ Com o esforço ou a tosse, há um aumento na saliência e uma descida da parede vaginal.
- ▶ A dor nas costas e a dor pélvica estão muitas vezes associadas com o POP. É importante nas mulheres com essas queixas investigar outras causas, visto que um elo direto com o prolapso moderado não é comprovado.
- ▶ Os sintomas urinários também são comuns:
 - Sensação de esvaziamento incompleto da bexiga.
 - Incontinência por esforço.
 - Polaciúria aumentada.
 - Hesitação urinária.
 - Possivelmente uma necessidade de pressionar a bexiga para urinar (*splinting*).
 - As pacientes com prolapso avançado podem ter uma incontinência urinária por esforço “potencial”. Uma condição na qual a incontinência urinária subjacente é mascarada pela torção da uretra levando à continência funcional.

Os sintomas evacuatórios também podem ocorrer, mais comumente no prolapso vaginal posterior. A sensação é de esvaziamento incompleto, necessidade de esforço ou pressionar manualmente a vagina ou o corpo perineal (espaço entre a vagina e o ânus) de modo a evacuar. A história pode incluir uso prolongado, excessivo de laxantes ou enemas frequentes. Outros sintomas não específicos como dor lombar, dispareunia ou até mesmo incontinência fecal ou de flatos podem ser relatados.

Os sintomas da função sexual também podem ser extraídos. A frouxidão sexual ou uma sensação de sentir-se “solta” pode ser relatada. Evitar a relação sexual como consequência de vergonha pode ocorrer. A atenção a esse aspecto dos sintomas de uma mulher é especialmente crucial se qualquer intervenção cirúrgica for considerada.

▶ Patogênese

Para o prolapso de órgão pélvico, os fatores de risco provados incluem idade, paridade crescente, obesidade e história de cirurgia pélvica, especificamente histerectomia. Além disso, determinados estilos de vida ou comorbidades podem promover o desenvolvimento do POP. A tosse crônica proveniente da doença pulmonar e o esforço proveniente da constipação crônica, por exemplo, podem aumentar as pressões sobre o soalho pélvico. Agindo como um pistão constante, as forças exercidas sobre os tecidos de suporte pélvico podem causar herniação das paredes vaginais. De uma maneira similar, a atividade ocupacional que requer levantamento de cargas pesadas repetitivo (p. ex., trabalhadores de serviço ambiental ou cuidadores de idosos) pode

promover o desenvolvimento de POP com este evento diário da pressão pélvica frequente. Além disso, estar na menopausa, debilitação física e mesmo declínio neurológico podem contribuir para o desenvolvimento de POP. Contudo, mesmo com uma variedade de fatores de risco, certas mulheres têm predisposição a desenvolver POP. À medida que o prolapso tem sido demonstrado em mulheres sem fatores de risco identificáveis, a qualidade inerente do tecido conectivo de uma mulher desempenha um grande papel na suscetibilidade ao desenvolvimento do prolapso e condições relacionadas. A investigação do genótipo, consistência e composição dos tecidos “fasciais” endopélvicos e interação da remodelagem enzimática é uma área de intenso interesse e atual pesquisa.

O parto vaginal há muito tempo é reconhecido como um principal fator de risco para o desenvolvimento de POP. Sem surpresas, ele também está fortemente associado com a incontinência anal e urinária. Também está claramente associado com POP, visto que estudos de caso-controle mostram o parto vaginal como um fator de risco independente, com um aumento de 3 vezes no risco de POP entre parturientes comparadas com controles nulíparas. Esse risco aumenta até 4,5 vezes com mais do que dois partos vaginais. A questão é se a gravidez, o tamanho do bebê ou o modo de parto que desempenha o maior papel no desenvolvimento do POP ainda não foi determinada. Durante o trabalho de parto, à medida que o vértice desce pela vagina, as forças físicas sobre os tecidos pélvicos podem ser severos. Os músculos, as vísceras, o tecido conectivo e os nervos são todos potencialmente suscetíveis à lesão. As forças de compressão e alongamento se combinam para lesionar os nervos do soalho pélvico, levando à isquemia e neuropraxia. As fibras miofasciais podem ser rompidas ou laceradas devido à distensão da cabeça e corpo fetal. Quando os tecidos são lesionados, o corpo irá repará-los. Os fatores que impedem o reparo adequado do tecido e a cicatrização da ferida também podem desempenhar um papel, ainda que indeterminado, no desenvolvimento de POP.

▶ Achados clínicos

A. Exame físico

O exame para o prolapso de órgão pélvico deve começar na posição de litotomia dorsal. A inspeção da vulva e do períneo deve focar-se na avaliação da arquitetura vulvar e na presença de ulceração de pressão ou erosões ou outras lesões cutâneas. Lesões cutâneas epiteliais, particularmente nos idosos, devem sofrer biópsia.

Em primeiro lugar, com a paciente em repouso, os lábios devem ser separados, e qualquer prolapso, observado (Figs. 42-8 e 42-13). O exame da paciente com prolapso vaginal revela um hiato genital relaxado e aberto com uma massa saliente, de parede fina em vez de lisa. As rugas vaginais estão normalmente presentes. Uma perda de ruga denota rompimento da inserção do tecido conectivo abaixo do epitélio.

Durante a avaliação para incontinência urinária, um teste de estresse é feito na parte inicial do exame. A paciente deve ser solicitada a tossir forte e qualquer perda de urina é observada.

Para a avaliação do prolapso, quando se usa o sistema POP-Q, o hiato genital, o corpo perineal e o comprimento vaginal podem ser registrados (O uso de uma espátula de madeira CP e fita de medição pode ser útil). O suporte vaginal pode então ser avaliado com o esforço (tossir ou a manobra de Valsava) e o ponto de protrusão máxima deve ser observado em centímetros com relação ao hímen e registrado. Um espéculo também pode ser usado para “conduzir” o prolapso durante o esforço. Essa também é a maneira mais efetiva de avaliar o suporte uterocervical. Em pacientes pós-histerectomia, a cúpula pode então ser visualizada pela presença de “covinhas” no epitélio vaginal no ápice. A discriminação do exame das paredes vaginais usando a lâmina posterior de um espéculo de Graves ou de Sims deve ser então empregada para avaliar separadamente as paredes anterior e posterior, observando novamente o ponto de prolapso máximo durante o esforço. Para a avaliação da parede anterior, comprimir a parede posterior e fazer a paciente realizar um esforço. Para a avaliação da parede posterior, elevar a parede anterior e fazer a paciente realizar um esforço. O exame completo também deve incluir uma palpação retovaginal. Desse modo, pode-se avaliar a presença de enterocele simultânea além de uma retocele. O defeito septal pode envolver apenas o terço inferior da parede vaginal posterior, mas com frequência ocorre que todo o comprimento do septo retovaginal está reduzido. Um dedo no reto confirma a saculação na vagina. Uma bolsa funda no corpo perineal pode ser observada, de modo que, na aposição do dedo no reto e o polegar na parte de fora, o corpo perineal parece consistir apenas em pele e parede retal.

A avaliação do tônus do esfíncter anal também deve ser feita em repouso e com contração de compressão. A presença de lesões perianais ou hemorroidas deve ser observada.

Se, durante o exame, o prolapso não for capaz de ser reproduzido com base nos sintomas, o exame com a paciente na posição ereta deve ser feito. Com a paciente de frente para o médico sentado, os joelhos levemente inclinados e fazendo esforço, o prolapso não demonstrável na posição supina devido à manobra de Valsava insuficiente pode com frequência ser confirmado na posição ereta.

A avaliação da força do soalho pélvico é executada por meio de palpação vaginal ou retovaginal do músculo elevador do ânus. Em 2-3 cm a partir do hímen, a saliência do componente pubococcígeo do músculo elevador do ânus pode ser apalpada. A paciente deve ser solicitada a contrair o músculo e o tônus, simetria e duração da contração devem ser registrados. Essa parte do exame é muitas vezes um momento valioso para fornecer *feedback* à paciente sobre a capacidade voluntária de contrair os músculos do soalho pélvico. Se a capacidade da paciente de identificar e contrair os músculos for inadequada, o médico pode facilitar o isolamento dos músculos adequados usando pistas verbais e *feedback* manual.

A avaliação da função urinária também é importante em pacientes com POP. Isso é mais pertinente em pacientes com grandes defeitos vaginais anteriores. Com o prolapso da parte anterior da vagina, a bexiga e a uretra podem tornar-se hérnias dentro da vagina. A uretra pode ser dobrada e torcida uma vez que ela é fixa distalmente no nível do ligamento pubouretral. Essa “torção” pode alterar a função de micção normal de duas maneiras fundamentais. Primeiro, isso irá aumentar a resistência

ao fluxo e prejudicar o esvaziamento normal. Após urinar, a cateterização simples ou uma medida ultrassonográfica deve ser feita, e o volume residual, medido. Embora não padronizado, volumes residuais pós-micção maiores do que 100 mL são considerados elevados e podem indicar micção anormal e requererem encaminhamento para um teste mais sofisticado.

A segunda maneira pela qual a torção uretral pode impactar a micção é pelo mascaramento da incontinência urinária por esforço subjacente. Com o aumento na resistência do fluxo, a continência funcional é criada. A redução no prolapso durante o exame pode ser feita (elevação do segmento anterior com um pessário, de anel vaginal ou espéculo). A paciente se esforça/tosse e a presença de perda urinária confirma a condição de IUE. Isso é chamado de **incontinência por esforço oculta** e pode ser tratada com um procedimento anti-incontinência ao mesmo momento se a cirurgia for oferecida para o POP.

B. Estudos de imagem

Em geral, um exame ginecológico discriminativo completo é necessário para avaliar com precisão o prolapso do órgão pélvico. Em casos recentes, estudos diagnósticos adicionais podem ser utilizados.

Os recentes avanços na medicina radiológica têm permitido a avaliação do soalho pélvico com sonografia e RM. Apesar das novas técnicas, a urografia excretora ou urografia por tomografia computadorizada ainda têm grande valor, uma vez que são métodos simples e seguros para visualizar o trato urinário. Eles podem ser usados para avaliar a bexiga e os ureteres. O curso dos ureteres pode ser identificado de modo pré-operatório se houver suspeita de obstrução causada pela massa pélvica ou cicatriz. Esses testes de imagem podem ser usados para avaliar fistulas, anomalias congênitas ou suspeita de lesão como resultado da agressão cirúrgica. Contudo, eles carecem de sensibilidade na imagem do soalho pélvico e seus defeitos associados, não produzem muita informação sobre o suporte vaginal e musculatura do soalho pélvico e carecem de capacidades dinâmicas.

As técnicas de ultrassonografia podem ser uma importante ferramenta para o uroginecologista. Comparado a outras técnicas radiológicas, a ultrassonografia não é invasiva, é barata e não requer meio de contraste. A sua principal desvantagem é que a qualidade do estudo depende em grande parte da habilidade do médico. Quando executado de modo transabdominal, transvaginal ou transperineal e combinado com Doppler ou transdutores endoluminais, a bexiga, a uretra e as estruturas circundantes podem ser visualizadas em detalhes.

1. Vídeo de uretrocistografia (VUCG) — O VUCG combina uma uretrocistografia miccional fluoroscópica com registro simultâneo das pressões intravesical, intrauretral e intra-abdominal e a taxa de fluxo urinário. O contraste na bexiga permite a avaliação dinâmica da bexiga e do suporte da bexiga.

2. Ressonância magnética — A RM tem evoluído para uma importante ferramenta na avaliação do soalho pélvico. Ela é uma modalidade ideal, porque sua resolução dos tecidos moles é superior àquela de outras técnicas radiológicas. A capacidade de

representar em múltiplos planos também é uma vantagem, em particular, quando se visualiza as relações tridimensionais complexas do soalho pélvico. O esforço dinâmico pode ser usado para demonstrar prolapso sob pressão e é muitas vezes útil no planejamento cirúrgico. À medida que essa modalidade torna-se menos dispendiosa e as técnicas evoluem para permitir a avaliação de pacientes na posição ereta, a informação fornecida pela RM será inestimável no aumento do nosso conhecimento e compreensão do suporte pélvico funcional.

► Diagnóstico diferencial

O prolapso é geralmente um diagnóstico simples. Contudo, outras doenças menos comuns podem se apresentar como saliências na vagina. Os tumores da uretra e bexiga são com frequência mais endurecidos e fixos do que o prolapso vaginal anterior.

Um grande divertículo uretral pode parecer um prolapso vaginal anterior, mas geralmente é mais focal e pode ser doloroso. Com o divertículo uretral, a compressão pode exprimir algum material purulento proveniente do meato uretral. Os defeitos anterolaterais podem representar resquícios embriológicos como o cisto do ducto de Gartner.

As glândulas de Skene ou Bartholin podem ficar obstruídas e aumentar de tamanho para formar cistos ou abscessos. Raramente, os hemangiomas irão se apresentar como saliência vaginal, embora eles muitas vezes tenham uma descoloração púrpura característica no epitélio sobreposto.

Tumores moles (lipoma, leiomiomas, sarcoma, miofibroblastoma) da vagina são mais fixos e são não redutíveis.

Tumores cervicais — bem como tumores endometriais (mioma pediculado ou pólipos endometriais) —, se sofrerem prolapso por meio de uma cérvix dilatada e se apresentando no terço inferior da vagina, podem ser confundidos com prolapso uterino leve ou moderado. Miomas ou pólipos podem coexistir com o prolapso do útero e causar sintomas incomuns.

Apesar da variedade de possibilidades, a história e os achados físicos no prolapso vaginal ou uterino são tão característicos que o diagnóstico geralmente não é desafiador.

► Prevenção

A prevenção do prolapso genital é o foco de muitos debates. Exercícios anteparto, intraparto e pós-parto, especialmente aqueles projetados para fortalecer os grupos musculares do elevador e perineais (de Kegel), muitas vezes ajudam a melhorar ou manter o suporte pélvico. Obesidade, tosse crônica, esforço excessivo e partos traumáticos devem ser corrigidos ou evitados. A terapia com estrogênio após a menopausa pode ajudar a manter o tônus e a vitalidade dos tecidos musculofasciais pélvicos; contudo, há carência de evidência para sustentar seu benefício em prevenir ou prorrogar a ocorrência do prolapso vaginal anterior e outras formas de relaxamento.

► Tratamento

O prolapso do órgão pélvico, com exceção de raras situações, é uma condição que impacta a qualidade de vida.

Consequentemente, a extensão e o tipo de tratamento devem refletir e ser comensurados com o grau de impacto sobre a qualidade de vida que a paciente vivencia. A percepção da paciente também é um componente crucial e a autoimagem e o grau de desconforto são relevantes a qualquer discussão de terapia. As razões comuns para intervir são quando uma função é prejudicada devido ao prolapso. O prolapso anterior pode contribuir para a incontinência urinária ou, quando grave, obstrução urinária. A saliência do epitélio vaginal pode entrar em contato com as roupas íntimas ou outras roupas e com o tempo desenvolver feridas e erosões. Um defeito vaginal posterior pode ficar tão grande que a evacuação se torna difícil ou a paciente considera necessário reduzir manualmente a parede vaginal posterior ou outras para dentro da vagina para acelerar a expulsão das fezes. A mobilidade pode ser prejudicada por um grande prolapso. Todas as queixas precedentes são razões para a discussão do reparo cirúrgico.

A úlcera de pressão crônica do epitélio vaginal pode se desenvolver na procidência. A infecção do trato urinário pode ocorrer com o prolapso devido a um prolapso vaginal anterior, e a obstrução ureteral parcial com hidronefrose pode ocorrer na procidência. As hemorroidas resultam do esforço em sobrepujar a constipação. A obstrução do intestino delgado proveniente de uma enterocele profunda é rara.

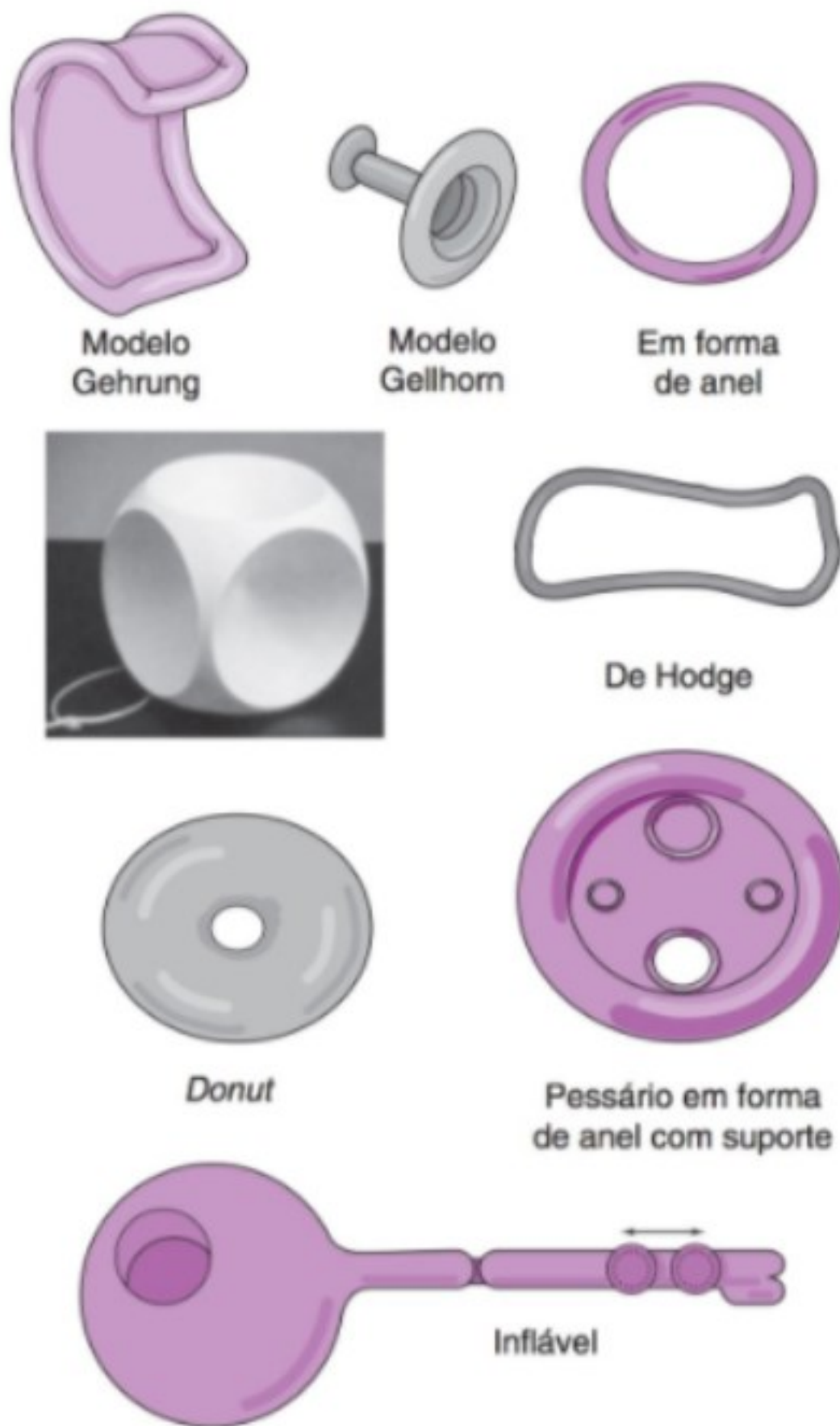
A. Medidas conservadoras

A paciente com um POP de tamanho pequeno ou moderado requer tranquilização de que os sintomas de pressão não são o resultado de uma condição séria e de que, na ausência de retenção urinária ou ulceração de pressão cutânea grave, vai acarretar nenhuma doença séria. A história natural do POP pode tanto ficar estável quanto avançar. Há alguma evidência de que um pequeno subgrupo de pacientes pode experimentar regressão do prolapso após a menopausa ou no pós-parto se o prolapso for observado logo após o parto. A tranquilização e a observação do prolapso devem ser estimuladas na ausência de sintomas.

Se o prolapso se apresentar na idade fértil, a correção cirúrgica do POP raramente é indicada em mulheres que não estão com sua família completa. Se uma mulher jovem apresentar sintomas significativos relacionados ao POP ou com um grau perturbador de incontinência urinária, então, medidas clínicas temporariamente podem fornecer alívio adequado até que ela tenha terminado a sua idade fértil, depois do que um procedimento cirúrgico definitivo pode ser executado.

1. Pessário — O uso de pessário em pacientes selecionadas pode fornecer alívio adequado dos sintomas. Existe uma variedade de tipos e tamanhos de pessários disponíveis que permitem a individualização do tratamento (Fig. 42-15). Para o tipo mais comum de POP do segmento anterior ou apical, um pessário em forma de anel é geralmente um ponto de partida sensível para o tratamento. Para a paciente com complicações clínicas que têm risco operatório reservado, o uso temporário de um pessário vaginal pode fornecer alívio dos sintomas até que sua condição geral tenha melhorado.

O uso prolongado de pessários, se inadequadamente manejados, pode levar à necrose de pressão e ulceração vaginal. O



▲ **Figura 42-15** Tipos de pessários.

pessário vaginal é uma prótese de linhagem antiga, agora composto de borracha, plástico e material à base de silicone, muitas vezes com uma banda metálica ou estrutura de mola. Inúmeros tipos são recomendados, mas cerca de menos de uma dúzia são singulares e especificamente úteis.

Os pessários são usados principalmente para sustentar o útero e as paredes vaginais. Eles são efetivos, porque reduzem o prolapso vaginal e aumentam a rigidez das estruturas do soalho pélvico. Pouca ou nenhuma alavancagem é envolvida. Tanto colocando atrás do osso púbico e corpo perineal ou ocupando a cúpula vaginal, os pessários permanecem no local para sustentar as paredes vaginais ou o útero em prolapso. Na maioria dos casos, o suporte anterior adequado e um corpo perineal razoavelmente bom são requeridos; ou, então, o pessário pode escorregar por detrás da sínfise e ser expulso da vagina.

Os pessários são contraindicados nas infecções agudas do trato genital e úteros revertidos por aderência. Vários tipos de pessários encontram-se disponíveis:

- Um **pessário em forma de anel** com ou sem suporte fornece alívio do prolapso uterino ou prolapso vaginal anterior.

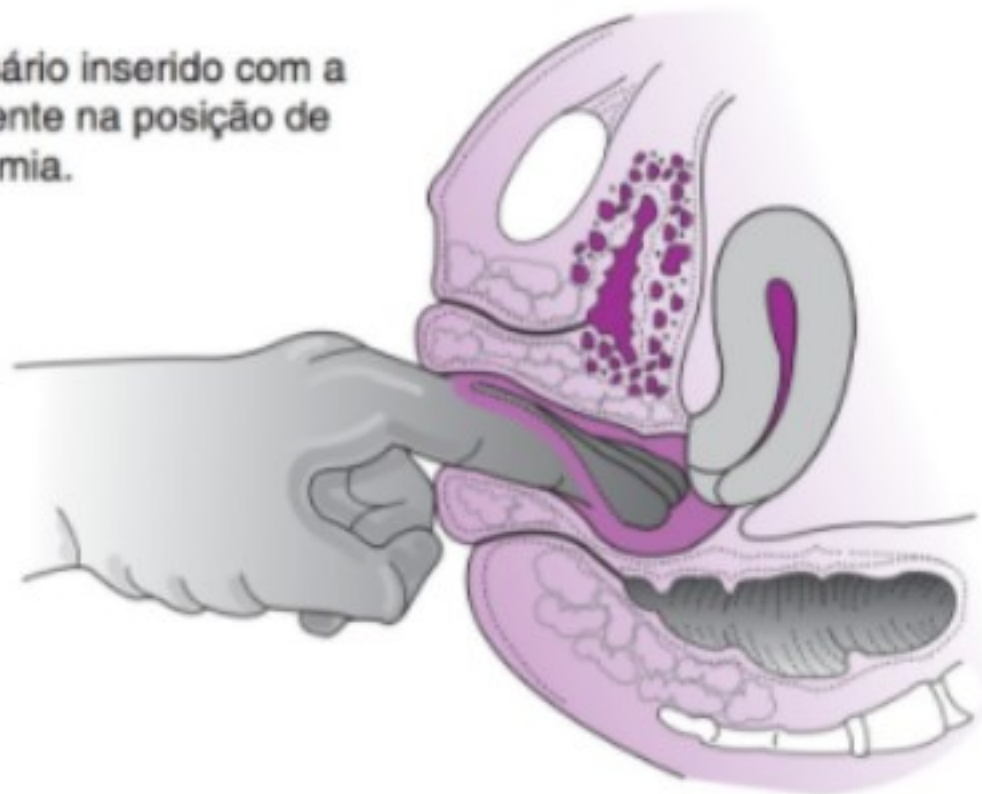
- **Pessários modelo Gellhorn** são únicos no formato de botões e fornecem uma plataforma como um anel para a cérvice ou ápice. O pessário é estabilizado por uma haste que repousa sobre o períneo. Esses pessários são usados para corrigir o prolapso acentuado quando o corpo perineal é razoavelmente adequado.
- O **donut** é composto de borracha macia ou silicone e esse tipo de pessário fornece suporte para o prolapso uterino grave ou prolapso da cúpula.
- O **pessário de Gehrung** se assemelha a duas letras U firmes ligadas por travas. Ele situa-se na vagina com a cérvice, aninhado entre os braços longos; isso arqueia a parede vaginal anterior ou posterior e ajuda a reduzir o prolapso vaginal.
- O **pessário de Hodge (Smith-Hodge ou Smith e outras variações)** é um ovoide alongado, curvado. Uma extremidade é colocada atrás da sínfise, e a outra, no fundo de saco vaginal posterior. O arco anterior é curvado para evitar a uretra; a cérvice repousa com o arco maior posterior. Esse tipo de pessário é usado para manter o útero no lugar após ele ter sido reposicionado.
- O **pessário inflável** funciona de maneira semelhante ao pessário donut. A válvula em forma de bola é movida para cima e para baixo; quando a bola está na posição abaixada, o ar infla o pessário; quando ele está na posição elevada, o ar é selado e o volume é mantido.
- O **cubo** é um cubo de borracha flexível com ventosas de sucção em cada um dos seis lados que aderem nas paredes vaginais. Isto é útil nas mulheres com prolapso grave. Contudo, as erosões vaginais são comuns e podem ser graves. O monitoramento frequente inicialmente para identificar as úlceras de pressão é crucial.

A. ENCAIXE DOS PESSÁRIOS — A medicina é conhecida como uma arte e uma ciência. O encaixe do pessário (Fig. 42-16) se situa na categoria arte. Os pessários são muito grandes e causam irritação e ulceração; aqueles que são muito pequenos podem não ficar no lugar e conseqüentemente protruir-se.

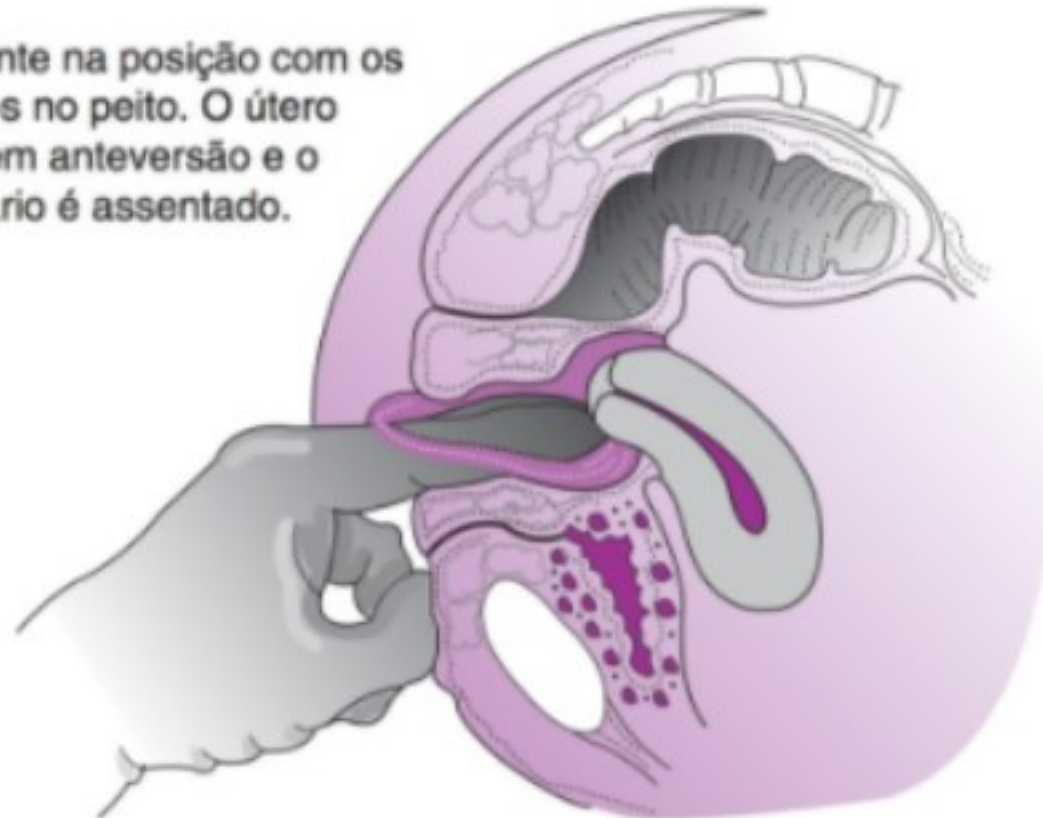
Em geral, encaixar um pessário é uma tarefa de tentativa e erro. Uma vez que o tipo de pessário é selecionado com base nos defeitos na anatomia vaginal e nos sintomas, a medida é melhor executada com um *kit* de medida ambulatorial. Essa tarefa é um tanto quanto complicada, pois cada pessário tem seu próprio sistema de medida, mas a familiaridade com cada pessário ao passar do tempo simplifica essa tarefa. O pessário deve ser lubrificado e inserido em sua mais ampla dimensão no diâmetro oblíquo da vagina para evitar a distensão dolorosa no introito. Com um dedo da mão oposta, pressione o períneo para alargar o introito. Cada pessário tem um método ideal de inserção.

Uma vez que o pessário está no lugar, o dedo indicador deve passar com facilidade entre os lados da estrutura e a parede vaginal em qualquer ponto; não se puder fazer isso, o pessário é muito grande. Após o pessário ter sido encaixado, a paciente deve ser solicitada a ficar em pé, caminhar e agachar-se para determinar se a dor ocorre ou se o pessário se deslocou. A paciente deve então ser ensinada sobre como retirar o pessário se ele se deslocar ou ficar desconfortável e ser alertada sobre o fato de

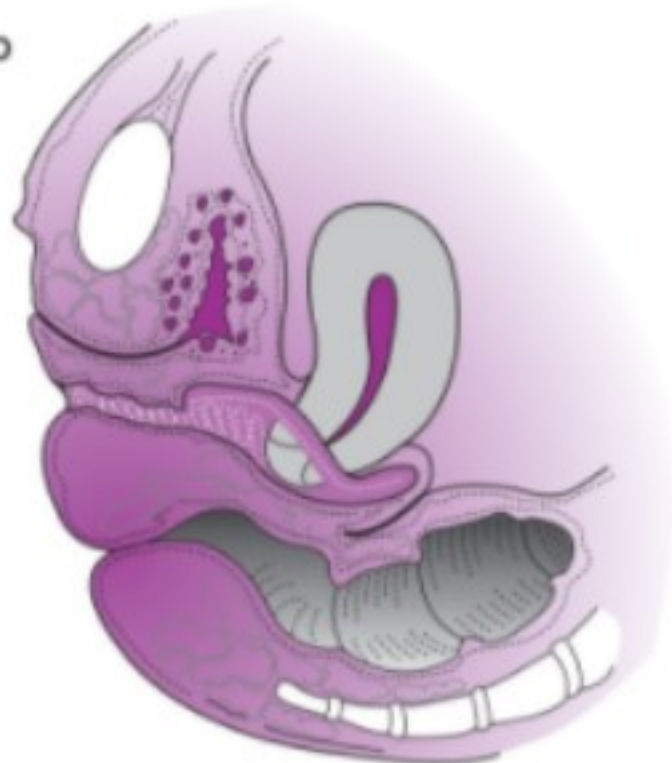
Pessário inserido com a paciente na posição de litotomia.



Paciente na posição com os joelhos no peito. O útero está em anteversão e o pessário é assentado.



Encaixe final do pessário e suporte do útero.



▲ **Figura 42-16** Inserção de um pessário do tipo Hodge.

que um diafragma vaginal contraceptivo não pode ser usado enquanto o pessário vaginal estiver no local.

Durante o período inicial do uso do pessário, qualquer desconforto, sangramento ou problema na evacuação ou infecção urinária deve ser imediatamente relatado. A paciente deve ser examinada 1-2 semanas após a inserção para inspecionar a presença de pressão e reações inflamatórias ou reações alérgicas. Uma repetição do exame em 4 semanas pode ser feita; então, as consultas devem ser feitas com intervalos de 3 a 6 meses para avaliar o encaixe adequado e a erosão e inflamação vaginal como resultado do uso do pessário. Para mulheres que são incapazes de remover e limpar o pessário por conta própria, ele deve ser trocado aproximadamente a cada 2-3 meses.

O pessário deve ser mantido com um gel de pH ácido como o Trimo-San (Milex Products, Chicago, IL). Nas pacientes na pós-menopausa, o estrogênio tópico pode vitalizar a mucosa vaginal e reduzir a ulceração. Um anel contendo estrogênio também pode ser usado em conjunto por meio do "transporte" do anel com o pessário e então ser trocado a cada 3 meses.

Os pessários vaginais não curam o prolapso, mas podem ser usados durante meses ou anos como paliativo com a supervisão adequada.

Um pessário negligenciado pode causar fistulas ou promover infecções genitais, mas não há uma nítida evidência de que o câncer ocorre como resultado do uso de um pessário moderno.

2. Exercícios para os músculos do soalho pélvico — Em algumas pacientes, a melhora dos sintomas de pressão e do controle urinário pode ser obtida com o uso de exercícios para os músculos do soalho pélvico, também referidos como exercícios de Kegel. Esses exercícios objetivam enrijecer e fortalecer os músculos pubococcígeos. A evidência sustenta fortemente o uso dos exercícios de Kegel como manejo de primeira linha no tratamento da incontinência urinária e fecal; contudo, eles podem também oferecer algum benefício no alívio dos sintomas do POP. Os exercícios de Kegel funcionam melhor após a instrução específica sobre como executá-los uma vez que a maioria das mulheres não os executa corretamente ou de uma maneira favorável sem a instrução e *feedback* supervisionados.

3. Estrogênios — Nas mulheres na pós-menopausa, a terapia por estrogênio local, durante uma série de meses, pode melhorar o tônus, a qualidade, e a vascularidade dos suportes musculofasciais. Eles estão disponíveis em creme, *parvule* e anéis

vaginais. Com o aconselhamento, o estrogênio local pode ser oferecido a todas as mulheres na pós-menopausa para reduzir a atrofia urogenital. Para as pacientes na pós-menopausa com prolapso exposto, que estão aguardando cirurgia, ou usando um pessário, a terapia local deve ser recomendada para promover um epitélio saudável, em particular na preparação para a cirurgia.

B. Medidas cirúrgicas

1. Prolapso vaginal anterior

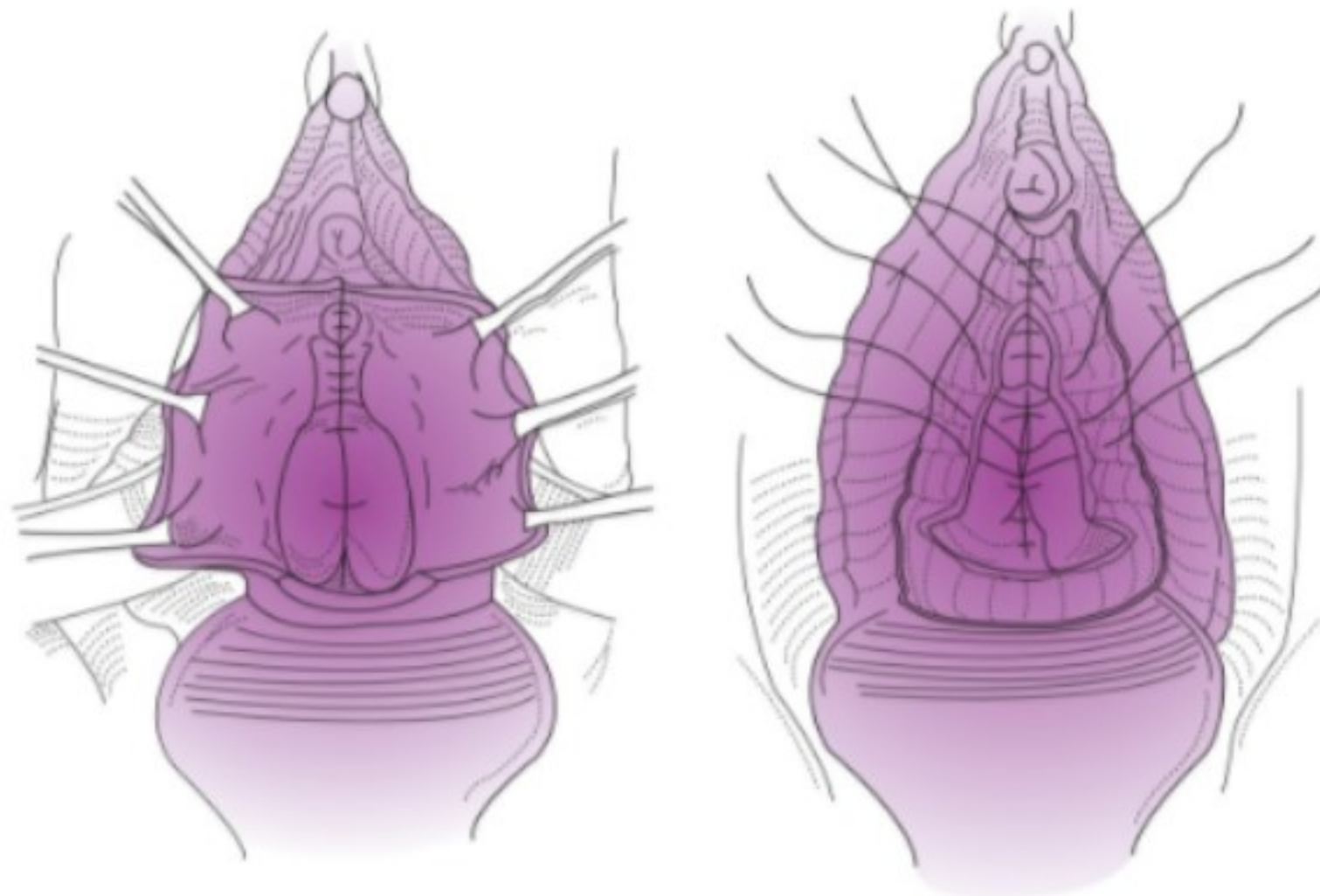
A. COLPORRAFIA VAGINAL ANTERIOR — A colporrafia vaginal anterior é o tratamento cirúrgico mais comum para o prolapso vaginal anterior (Fig. 42-17). A colporrafia anterior tradicional (reparo anterior) é uma abordagem vaginal que envolve a dissecação do epitélio vaginal a partir do tecido conectivo fibromuscular subjacente e bexiga e; então, realizada a plicadura no músculo vaginal sobre a linha média. O epitélio vaginal em excesso pode ser excisado, e a ferida fechada. Tem sido registrada uma recorrência do prolapso anterior de até 52% e é sempre uma limitação de todos os procedimentos de reparo. Modificações envolvendo o material de sutura permanente e materiais de enxerto foram introduzidas na esperança de aumentar a durabilidade.

B. REPARO PARAVAGINAL — A etiologia do prolapso vaginal anterior tem sido muito debatida, começando com White em 1912. O reparo dos defeitos no segmento vaginal anterior tem tradicionalmente sido feito pela plicatura em linha média. Um método alternativo com base nas observações anatômicas feitas por Richardson e colaboradores defende a identificação do defeito específico na fáscia pubocervical subjacente ao epitélio

vaginal anterior e o reparo de discretas rupturas (Fig. 42-9). Esta relação e a falta de correção dos defeitos apicais podem ajudar a explicar, porque nenhum reparo operatório simples deve ser universalmente aplicado a pacientes com defeitos da parede vaginal anterior e porque o reparo tradicional tem resultado em altas taxas de recorrência.

O reparo paravaginal é executado para o prolapso vaginal anterior que é identificado como sendo o resultado da separação da fáscia pubocervical de sua inserção lateral no arco tendíneo da fáscia pélvica (linha branca). Esse problema pode ser unilateral ou bilateral. Ele pode ser confirmado antes da operação observando a perda de sulcos laterais e a falta de rugas sobre o epitélio junto à base da bexiga e alongamento na parede vaginal anterior. Clinicamente, o exame vaginal usando uma válvula revela uma preponderância do prolapso lateralizado para um lado à medida que a válvula é lateralizada. Além disso, um fórceps em forma de anel pode ser usado para exercer gentilmente uma tração anterior junto aos sulcos vaginais. Se o defeito for reduzido, então o problema é consistente com um defeito paravaginal e pode ser abordado via técnica de reparo paravaginal.

A cirurgia pode ser feita por via abdominal ou vaginal. As duas requerem identificação da linha branca e colocação de suturas em sequência, a partir da porção média da fáscia pubocervical para a parede lateral no nível da linha branca à medida que esta corre a partir da espinal isquiática sobre o músculo obturador interno, para o aspecto posterior e inferior do osso púbico no lado ipsilateral. A reaproximação da fáscia pubocervical separada deve reduzir o prolapso vaginal anterior. Esse procedimento pode ser feito com outros procedimentos de reconstrução na vagina bem como cirurgia para aliviar a incontinência. Estudos cirúrgicos de curto prazo têm demonstrado bons resultados, mas não existem dados de longo prazo ou comparativos para esse reparo.



▲ **Figura 42-17** Reparo do prolapso vaginal anterior.

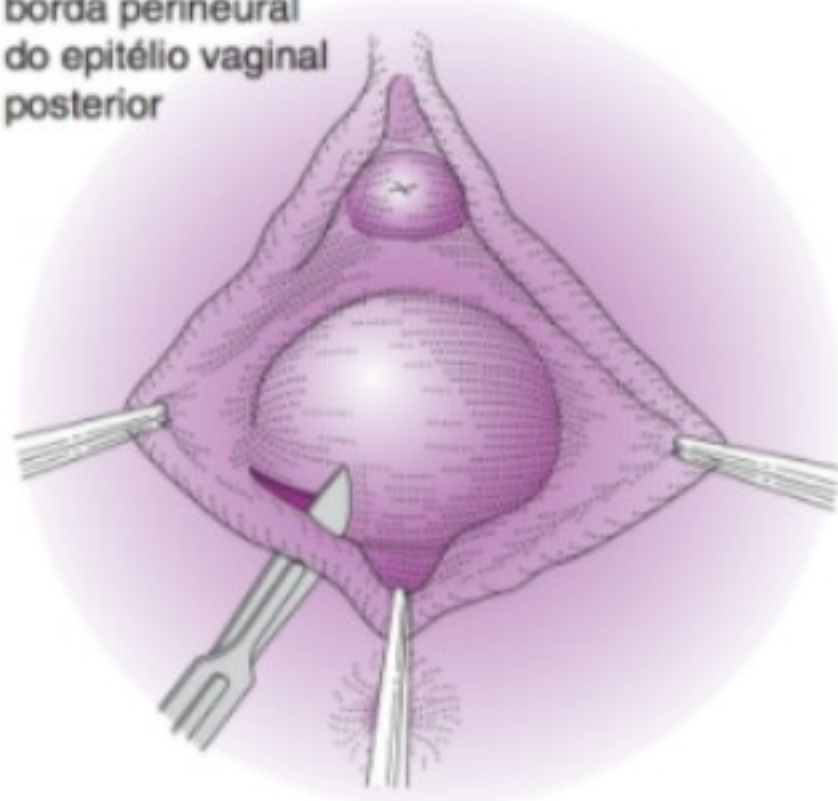
Uma abordagem transabdominal para o reparo paravaginal pode ser selecionada para corrigir o prolapso vaginal anterior quando uma abordagem abdominal é necessária para outras condições pélvicas como uma histerectomia abdominal, cirurgia anexial ou, mais comumente, com a colpexia sacral para o reparo do prolapso apical.

2. Prolapso vaginal posterior — O reparo tradicional (Fig. 42-18) envolve a incisão em linha média posterior, muitas vezes alta ao nível do fundo de saco posterior. O epitélio vaginal é separado da camada fibromuscular subjacente e da fáscia endopélvica. Essa camada fibromuscular é então plicada em sequência ao longo da linha média. Alguns textos também descrevem o

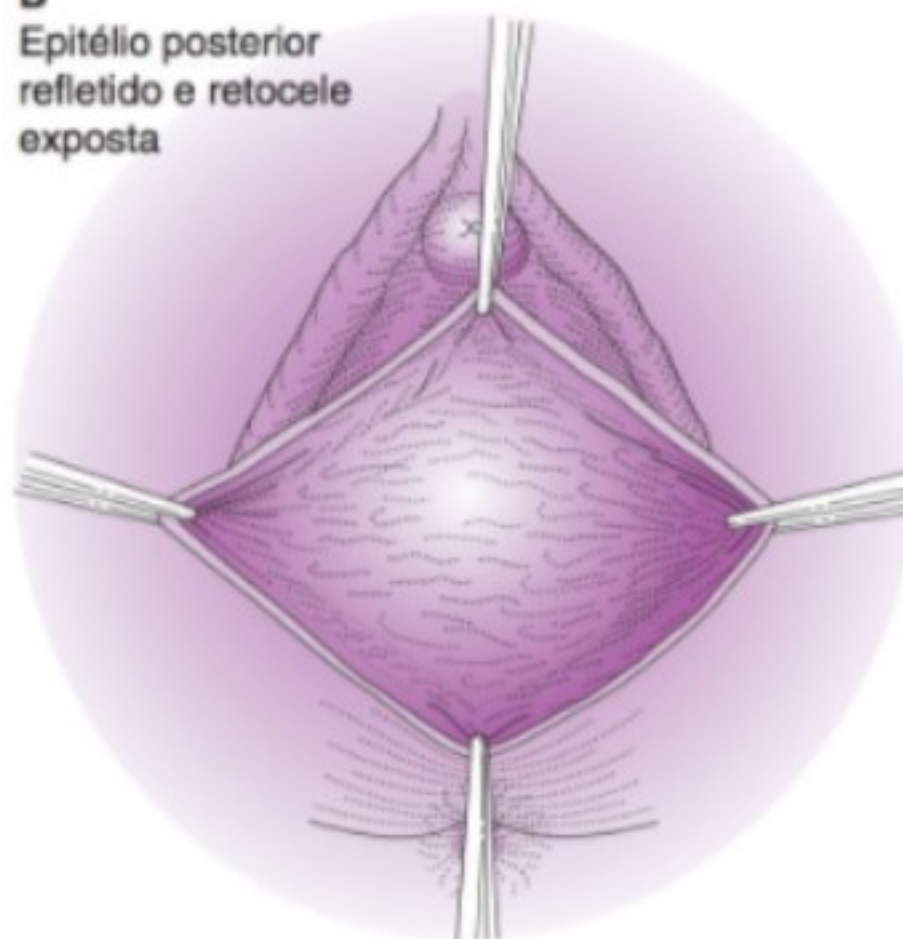
acréscimo da plicadura do músculo elevador. Não é feita nenhuma tentativa de identificar defeitos fasciais específicos.

Um método alternativo para o reparo do defeito vaginal posterior (retocele) se baseia na identificação dos defeitos discretos na fáscia retovaginal (Fig. 42-19). O cirurgião insere um dedo da mão não dominante no reto para inspecionar a fáscia retovaginal procurando defeitos. A parede retal é levada à frente para distinguir o músculo descoberto (defeito fascial) do músculo coberto pelo septo vaginal retal semitransparente liso. Os defeitos são então reparados com suturas interrompidas com plicatura sobre a parede retal. Desse modo, os defeitos isolados são reparados e a anatomia funcional é restaurada de forma ideal. Notavelmente não é realizado qualquer esforço para plicar a musculatura do

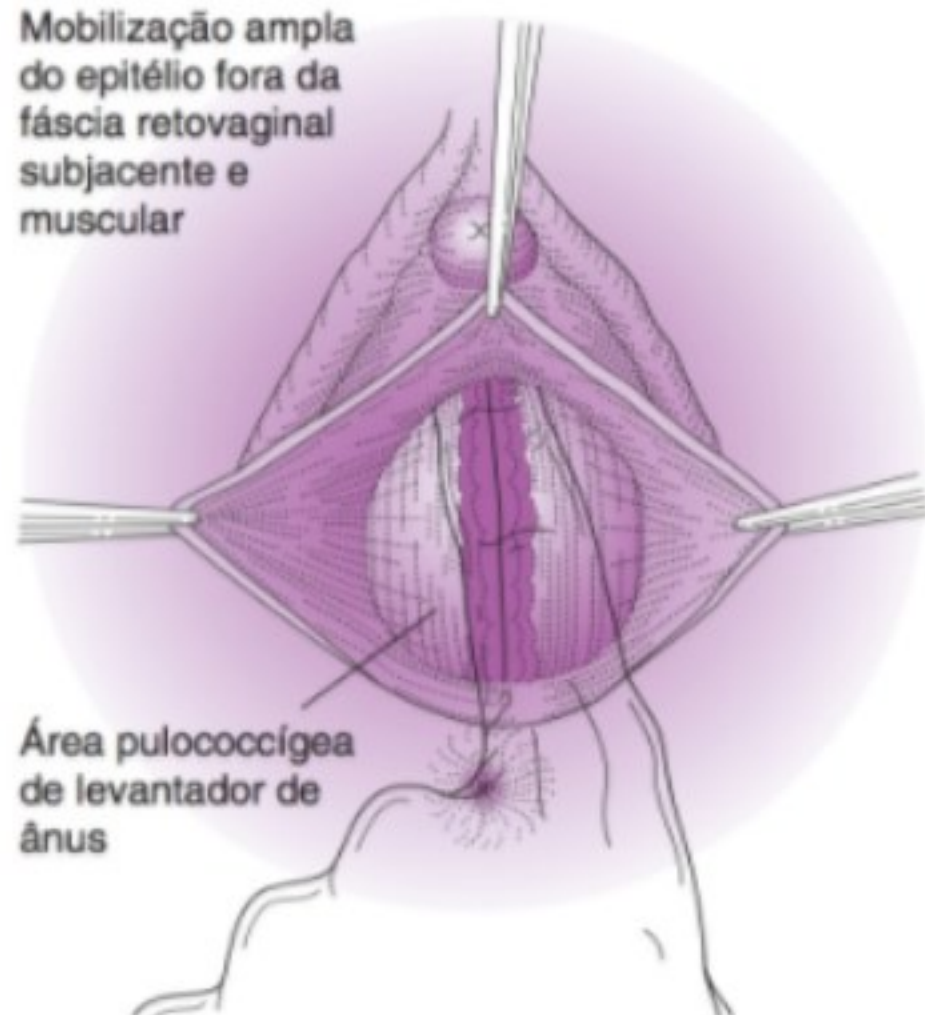
A
Incisão no nível da
borda perineural
do epitélio vaginal
posterior



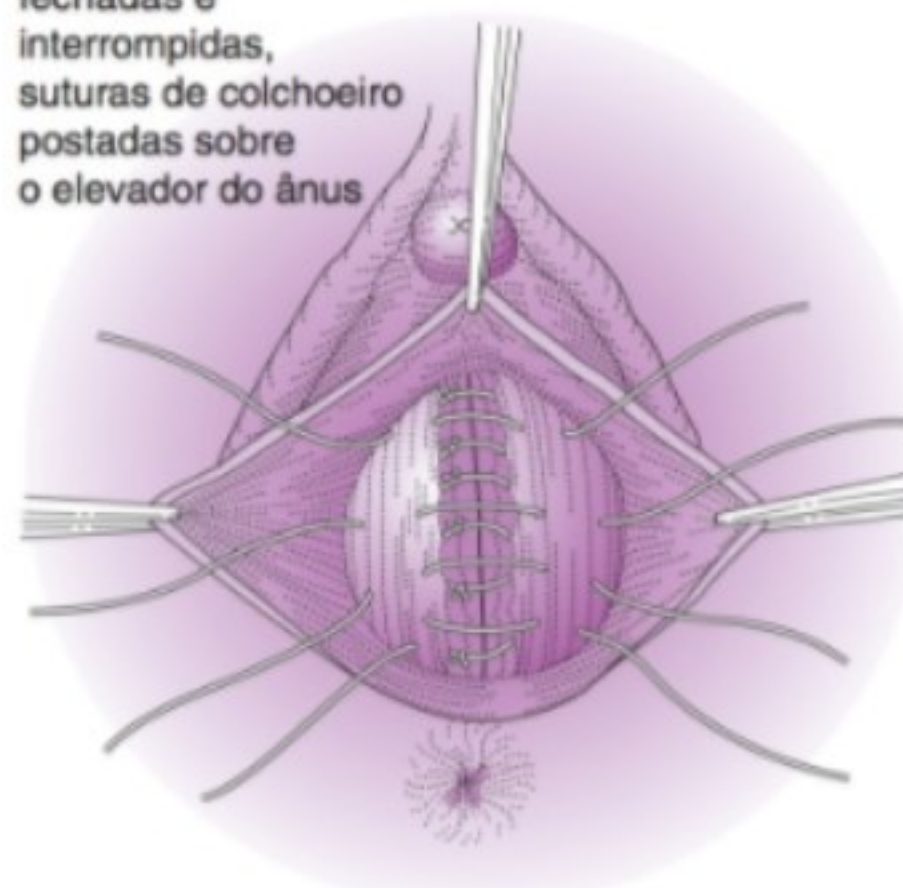
B
Epitélio posterior
refletido e retocele
exposta



C
Mobilização ampla
do epitélio fora da
fáscia retovaginal
subjacente e
muscular



D
Bordas fasciais
endopélvicas
fechadas e
interrompidas,
suturas de colchoeiro
postadas sobre
o elevador do ânus



▲ **Figura 42-18** Reparo da retocele.

elevador do ânus, uma vez que isso resulte em uma restrição igual a uma banda sobre a parede posterior — uma provável causa de dispareunia. Ensaios randomizados não sustentam melhores desfechos, com o emprego desta técnica.

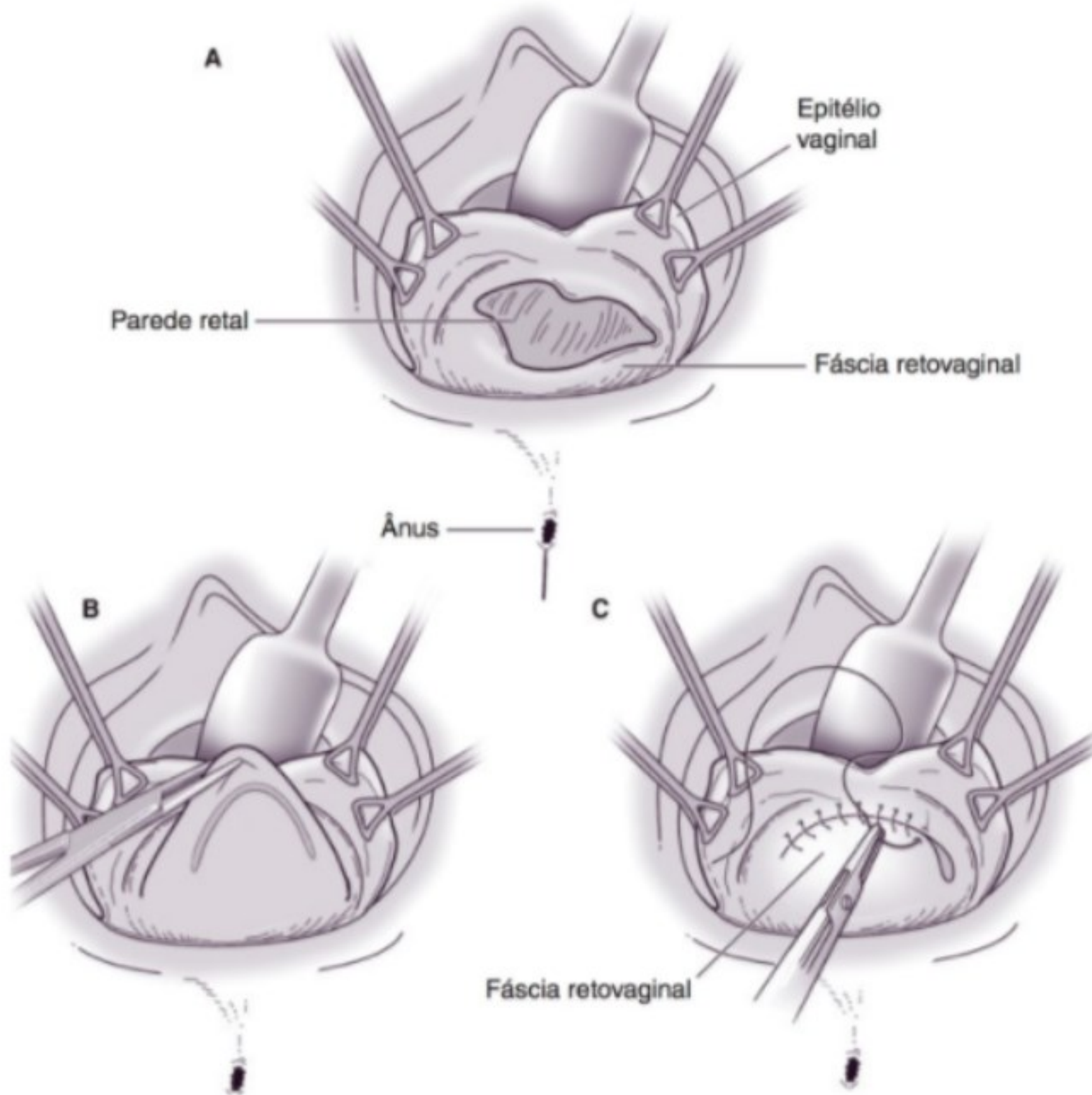
A perineorrafia é geralmente combinada com os reparos vaginais posteriores. Esse procedimento visa principalmente à restauração do corpo perineal e à redução da abertura vaginal (hiato genital) para um calibre mais normal. A reaproximação do músculo perineal transversal superficial e o músculo bulbocavernoso remonta o períneo e alonga a distância entre a abertura vaginal e a margem do ânus.

A. FATORES PÓS-OPERATÓRIOS — O prognóstico após o reparo vaginal é excelente na ausência de uma gravidez subsequente ou fatores comparáveis (p. ex., constipação, obesidade, grandes tumores pélvicos, bronquite, bronquiectasia, trabalho manual pesado), que aumentam a pressão intra-abdominal. A recorrência do POP

é provável quando um defeito específico dos suportes pélvicos foi ignorado ou não percebido; em tais casos, a progressão subsequente do lado não identificado pode levar a novos sintomas ou mesmo ao rompimento do segmento previamente reparado.

O afastamento pós-operatório de esforços, tosse ou atividade extenuante é aconselhável. A instrução cuidadosa sobre alimentação para evitar a constipação, sobre a ingestão de líquidos e sobre o uso de laxantes para amaciar as fezes e de supositórios lubrificantes é necessária para garantir a integridade durável do reparo da retocele.

B. REPARO COM TELAS NA CIRURGIA VAGINAL — Os esforços para reduzir as taxas de recorrência de prolapso têm conduzido um dramático aumento no uso de telas para reparos vaginais. A evidência atual sustentaria apenas o uso de tela sintética para aumentar os reparos vaginais anteriores, mas à custa de aumento nas taxas de complicações. Taxas clínicas significativas de



▲ **Figura 42-19** Reparo específico no local do prolapso vaginal posterior. (A) A dissecção abaixo do epitélio vaginal expõe o defeito na fáscia retovaginal (RV). (B) A reflexão da fáscia RV separada. (C) Restauração da continuidade da fáscia RV por meio da reaproximação com retardo da sutura absorvível.

erosões vaginais, relações sexuais dolorosas e dor pélvica foram todas registradas com o uso de telas permanentes.

3. Reparo vaginal apical — O prolapso do ápice vaginal inclui:

- Prolapso uterino
- Prolapso da cúpula vaginal pós-histerectomia
- Enterocele

Todas as condições clínicas precedentes indicam uma falha do suporte apical. Os procedimentos usados para abordar o reparo cirúrgico requerem conhecimento das estruturas de suporte específicas disponíveis para restabelecer a anatomia normal.

O prolapso uterino é quase sempre acompanhado por algum grau de enterocele e, à medida que o grau de descida uterina avança, o tamanho do saco herniário aumenta. De maneira similar, o prolapso pós-histerectomia da cúpula vaginal pode ser o resultado e identificação do reparo insatisfatório da estrutura de suporte da cúpula no momento da histerectomia ou pode se desenvolver como resultado de uma enterocele que passou despercebida (não reparada). Consequentemente, é crucial sempre tratar do suporte apical da cúpula no momento da cirurgia se uma histerectomia estiver sendo executada. Menos comum, após a histerectomia, a enterocele está localizada anterior à cúpula vaginal, onde pode ser facilmente confundida com o prolapso vaginal anterior típico.

O reparo vaginal apical pode ser executado de modo transabdominal ou transvaginal. Uma revisão das operações vaginais inclui, entre outros, a suspensão no ligamento sacroespinal, fixação iliococcígea e suspensão no ligamento uterossacro alta (culdoplastia de McCall alta).

Como o eixo vaginal normal está direcionado posteriormente (quase horizontalmente quando a paciente está na posição ereta) sobre a placa do elevador, a correção operatória por qualquer maneira, seja por via vaginal ou abdominal, deve restaurar o eixo vaginal normal. Isto é executado pela suspensão do ápice vaginal até os ligamentos uterossacos, a fáscia pré-sacral ou os ligamentos sacroespinais.

A. FIXAÇÃO DO LIGAMENTO SACROESPINAL — Um método popular de suspensão da cúpula vaginal é aquele da fixação unilateral ou bilateral ao ligamento sacroespinal. Nessa técnica, o epitélio vaginal é separado dos tecidos retovaginais. A perfuração através do pilar retal é realizada direcionando-se a dissecção romba em direção à espinal isquiática através do tecido areolar mole. Após uma localização adequada do ligamento sacroespinal ser identificada (geralmente 2-3 cm medial à espinal isquiática), uma das várias técnicas pode ser usada para passar com segurança duas ou mais ligaduras permanentes (ou de lenta absorção) através do ligamento para o ápice da submucosa. Amarrar as suturas conduz o ápice vaginal para aquele ligamento sacroespinal e uma colpografia posterior é, então, executada (como observado anteriormente). Fechar o espaço morto suturando a mucosa vaginal ao septo retovaginal reconstituído pode ser útil.

A suspensão da cúpula vaginal para um ou ambos os ligamentos sacroespinais tem o potencial de lesionar o nervo podendo ou vasos pudendos e é com frequência tecnicamente

difícil. Como a dor glútea e na parte posterior da perna é uma complicação potencial desse procedimento, em particular, se os ramos do plexo sacral estão rompidos pela sutura profunda no ligamento, o procedimento requer um cirurgião ginecológico experiente e deve ser executado apenas por aqueles familiarizados com a técnica.

B. SUSPENSÃO VAGINAL ILIOCOCÍGEA — Primeiro descrito no ano de 1962, esse procedimento usa a fáscia que sobrepõe o músculo iliococcígeo. Embora não usada comumente como outros procedimentos, este ponto de inserção permite uma fixação apical confiável sem a necessidade de obter-se acesso peritoneal. Ela é geralmente um procedimento seguro que requer uma incisão vaginal posterior em linha média com dissecção ampla do epitélio sobreposto. A colocação bilateral de sutura permanente ou de lenta absorção pode ser usada.

C. SUSPENSÃO DO LIGAMENTO UTEROSSACRO BILATERAL — O uso dos ligamentos uterossacos para fixar a cúpula vaginal se tornou uma técnica novamente reconhecida nos reparos apicais. Várias modificações do procedimento foram descritas desde sua introdução no ano de 1938. Essa técnica, assim como outros procedimentos vaginais, pode ser feita no momento da histerectomia vaginal ou para corrigir o prolapso da ápice da cúpula pós-histerectomia. Após a entrada no peritônio ser concluída, a tração sobre a parede vaginal posterior ipsilateral com exame digital retal irá facilitar a identificação transperitoneal do ligamento uterossacro. A colocação de um par de suturas permanentes de um modo lateral-paramedial, um no nível da espinal isquiática e outra colocada mais cefálica, pode ser executada bilateralmente. Essas suturas são então trazidas para os ápices vaginais ipsilaterais. A fixação da cúpula nesse nível reproduz a colocação da cúpula na posição normal da junção cervicovaginal. O reparo vaginal anterior deve ser feito antes de amarrar a cúpula vaginal.

Um risco deste procedimento é o deslocamento medial e torção dos ureteres, que foi registrada ocorrendo em até 11% das pacientes que se submeteram a este procedimento. A avaliação cistoscópica da função ureteral com e sem tensão sobre as suturas de fixação, antes de amarrar os ápices vaginais, é crucial para identificar qualquer comprometimento potencial de modo intraoperatório. Se a redução do fluxo uretral for identificada, então a remoção das suturas no lado afetado irá muitas vezes restaurar a função normal.

D. SACROCOLPOPEXIA ABDOMINAL — A suspensão da cúpula vaginal também pode ser realizada pela via abdominal fixando a cúpula vaginal ao promontório sacral. A sacrocolpopexia abdominal é um excelente procedimento primário para o prolapso vaginal apical e enterocele e é o procedimento de escolha para aquelas que já têm uma abordagem abdominal para histerectomia ou para outra indicação. Nesse procedimento, uma laparotomia é executada e o fundo de saco e o peritônio por sobre o sacro são visualizados. Uma janela no peritônio sobre o promontório sacral é criada e duas suturas permanentes são colocadas através do ligamento longitudinal anterior, aproximadamente, no nível de S1. A cúpula vaginal é então exposta com a dissecção

do peritônio sobreposto. A fixação de um enxerto sobre a vagina anterior e posterior é então executada moldando uma tira em forma de Y ou duas tiras individuais de enxerto. Esse enxerto em Y é então levado posteriormente junto da concavidade do sacro e fixado nas suturas do ligamento longitudinal anterior, que estão sobre o promontório sacral. Evitar a tensão indevida é crucial para prevenir a dispareunia pós-operatória.

A dissecação e a colocação da sutura sobre o sacro podem introduzir risco de hemorragia pós-operatória. Durante a colocação das suturas sacrais, as veias sacrais frágeis próximas podem ser laceradas. O sangramento proveniente dessas veias é de difícil controle se elas se retraírem para o osso. O uso de percevejos esterilizados para ocluir essas veias tem sido uma técnica usada para estancar a hemorragia potencialmente letal.

Muitos tipos diferentes de enxertos foram descritos, bem como diferentes métodos de inserção desses enxertos à vagina. Enxertos biológicos, contudo, têm elevadas taxas de insucesso quando colocados no ápice. Os enxertos sintéticos são efetivos; contudo, eles têm taxas de complicação devido a erosão entre 5 e 10%. À medida que as tecnologias de enxerto continuam a evoluir, a identificação do material de enxerto ideal que aumente a durabilidade e a compatibilidade pode se materializar.

Inúmeros estudos demonstram esta colpopexia como tendo alta capacidade de cura do prolapso apical/uterino. A maioria dos cirurgiões considera a sacrocolpopexia como o padrão-ouro para o reparo apical. Na maior avaliação prospectiva do resultado da colpopexia, as taxas de sucesso são maiores que 95%. O procedimento também pode ser feito laparoscopicamente. Um estudo prospectivo avaliando os resultados desta abordagem em mais de 100 mulheres não descreveu recorrências apicais e nenhuma complicação da tela. Outro estudo retrospectivo de 188 casos resultou em uma taxa de erosão de 10%; contudo, 13 de 19 erosões ocorreram com histerectomia concomitante.

O acréscimo de assistência robótica tem sido introduzido para facilitar os aspectos técnicos do reparo laparoscópico. Até agora, não existe nenhum ensaio prospectivo sobre a eficácia.

E. OPERAÇÕES VAGINAIS OBLITERATIVAS (COLPOCLEISE E OPERAÇÃO DE LE FORT) — Essas são primariamente usadas para o prolapso uterovaginal grave em pacientes idosos e pacientes cronicamente doentes que não desejam mais ter relações sexuais. Elas têm a vantagem de ser feitas com anestesia regional ou local. Esses procedimentos são altamente efetivos e geralmente bem tolerados. A tração produzida pelo tecido cicatrizado obliterado sob o colo vesical e a uretra que pode na realidade causar ou agravar a incontinência por estresse está associada com estas operações. O fechamento do hiato genital pode reduzir a chance de recorrência e pode ser obtido por meio da execução de uma perineorrafia concomitantemente "estendida" (Quadro 42-11).

Quadro 42-11 Acompanhamento e taxa de cura após a colpopexia sacral abdominal

Autor (ano)	Duração do acompanhamento (meses)	Número de pacientes	Número de (pacientes) curadas (%)
Cowan e Morgan (1980)	≤ 60	39	38 (97)
Addision e colaboradores (1985)	6-126	56	54 (96)
Baker e colaboradores (1990)	1-45	51	51 (100)
Synder e Krantz (1991)	≥ 6	116	108 (93)
Timmons e colaboradores (1992)	9-216	162	161 (99)
Iosif (1993)	12-120	40	39 (96)
Grunberger e colaboradores (1994)	3-91	48	45 (94)
Valatis e Stanton (1994)	3-91	41	38 (96)

Adaptado e reproduzido, com permissão, de Walters MD, Karram MM. *Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery*. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby; 1999.

Fitzgerald MO, Richter HE, Siddique S, Thompson P, Zyczynski H; Ann Weber for the Pelvic Floor Disorders Network. Colpopcleisis: A review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:261-271. PMID: 15983731.

Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: A longitudinal study of menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:27-32. PMID: 14749630.

Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *NeuroUrodyn* 2010;29:4-20. PMID: 19941278.

Luber KM, Boero S, Choe JY. The demographics of pelvic floor disorders: Current observations and future projections. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1496-1501. PMID: 11408873.

Lukacz ES, Lawrence JM, Contreras R, Nager CW, Luber KM. Parity, mode of delivery, and pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol* 2006;107:1253-1260. PMID: 16738149.

Maher C, Feiner B, Baessler K, Adams EJ, Hagen S, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004014. PMID: 20393938.

Burrows LJ, Meyn LA, Walters MD, Weber AM. Pelvic symptoms in women with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2004;104 (Pt. 1):982-988. PMID: 15516388.

Morgan DM, Larson K. Uterosacral and sacrospinous ligament suspension for restoration of apical vaginal support. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:72-85. PMID: 20142645.

NIH State-of-the-Science Conference Statement on cesarean delivery on maternal request. *NIH Consensus Sci Statements* 2006;23:1-29. PMID: 17308552.

Nygaard JE, McCreery R, Brubaker L, et al. Abdominal sacrocolpopexy: A comprehensive review. *Obstet Gynecol* 2004;104:805-823. PMID: 15458906.

Nygaard I, Barber MD, Burio KL, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorder in U.S. women. *JAMA* 2008;300:1311-1316. PMID: 18799443.

The Simon Foundation. <http://www.simonfoundation.org>. Accessed March 13, 2012.

Sung VW, Hampton BS. Epidemiology of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:421-443. PMID: 19932408.

Doenças sexualmente transmissíveis e infecções pélvicas

Gillian Mackay, MD

43

DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

O termo **doenças sexualmente transmissíveis** (DST) é usado para descrever distúrbios que se disseminam por contato íntimo. Embora isso habitualmente signifique relações sexuais, também inclui contato corporal direto, beijo, cunilíngua, oroanal, felação, contato oral com as mamas e coito anal. Muitas DSTs também podem ser transmitidas ao feto *in utero* por disseminação transplacentária ou passagem pelo canal de parto e por meio da amamentação durante o período neonatal. Os microrganismos envolvidos estão adaptados ao crescimento no trato genital e estão presentes nas secreções corporais ou no sangue. Ter uma DST aumenta o risco de coinfeção com outras DSTs; por conseguinte, deve-se oferecer um completo rastreamento a todas as pacientes com diagnóstico recente de DST.

Os médicos desempenham um papel fundamental na prevenção e no tratamento das DSTs. O papel do médico é compreender a microbiologia das DSTs para diagnosticar e tratar adequadamente as pacientes. O tratamento tem por objetivo aliviar os sintomas e evitar sequelas futuras, bem como evitar a transmissão da doença para outras pessoas e fornecer orientação e aconselhamento apropriados à paciente, visto que a base da prevenção consiste em modificação comportamental e do estilo de vida. Múltiplos estudos de coorte demonstraram os efeitos protetores de preservativos, tanto masculinos quanto femininos na prevenção da maioria das DSTs.

Os esquemas de tratamento descritos a seguir baseiam-se, em sua maioria, em diretrizes publicadas pelo US Center for Disease Control and Prevention (CDC).

LESÕES VULVARES E ÚLCERAS GENITAIS

Nos EUA, o herpes genital, a sífilis e, menos comumente, o cancroide constituem as lesões ulcerativas genitais mais prevalentes. É difícil estabelecer o diagnóstico baseando-se apenas no exame físico. Por esse motivo, a investigação de todas as úlceras genitais deve incluir rastreamento sorológico para sífilis, cultura/teste para antígeno do herpes vírus simples (HSV)-1 e HSV-2 e cultura para *Haemophilus ducreyi* em áreas onde o cancroide é prevalente. Uma única lesão pode ter mais de uma etiologia infecciosa.

HERPES SIMPLES



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Mais comumente causado pelo HSV-2, porém cada vez mais causado também pelo HSV-1
- ▶ Úlceras genitais dolorosas
- ▶ Condição recorrente, crônica e vitalícia
- ▶ Transmissível mesmo na ausência de lesões
- ▶ Os agentes antivirais melhoram os sintomas, aceleram a cicatrização das lesões e podem diminuir a disseminação viral assintomática

▶ Patogênese

O herpes vírus simples (HSV) genital é uma infecção viral crônica causada por 2 tipos de vírus: o HSV-1 e o HSV-2. Os casos de herpes genital recorrente são causados, em sua maioria, pelo HSV-2, e, nos EUA, pelo menos 50 milhões de indivíduos são infectados por esse tipo de herpes genital. Entretanto, uma proporção crescente de infecções por herpes genital em algumas populações (p. ex., mulheres jovens e homens homossexuais) tem sido atribuída à infecção pelo HSV-1.

As pacientes infectadas pelo HSV-2 não foram, em sua maioria, diagnosticadas com herpes genital. Muitas dessas pacientes apresentam infecções leves ou não reconhecidas, porém eliminam o vírus intermitentemente no trato genital. Em consequência, a maioria das infecções por herpes genital é transmitida por pessoas que não sabem que têm a infecção ou que estão assintomáticas quando ocorre a transmissão.

▶ Prevenção

O aconselhamento no momento do diagnóstico é essencial para orientar a paciente acerca da alta probabilidade de recorrência e prevenção da transmissão aos parceiros sexuais. Os parceiros

sexuais de pacientes com herpes genital devem ser avaliados e aconselhados. As pacientes devem ser inteiradas de que pode ocorrer disseminação viral durante períodos assintomáticos, podendo levar à transmissão do vírus. O uso consistente de preservativo está associado a um declínio na transmissão da infecção pelo HSV genital. Para pacientes com infecções genitais sintomáticas pelo HSV-2 e parceiro não infectado, deve-se considerar uma terapia supressora crônica para reduzir as recorrências clínicas e a transmissão viral. O valaciclovir (500 mg ao dia) constitui o esquema mais bem estudado para essa indicação específica e oferece a conveniência de uma dose única ao dia; entretanto, o aciclovir pode ser uma alternativa razoável.

Para a prevenção do herpes neonatal, ver Herpes Genital na Gravidez.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O diagnóstico clínico do herpes genital é, com frequência, difícil ou impreciso. Classicamente, as pacientes apresentam múltiplas lesões vesiculares ou ulcerativas dolorosas na genitália. Entretanto, essas lesões estão ausentes em muitos casos, particularmente nas infecções causadas pelo HSV-1. Após a infecção inicial, o vírus permanece dormente, mas pode ser reativado em uma ocasião futura, manifestando-se na forma de episódio sintomático recorrente com ulceração dolorosa. As recorrências e a disseminação subclínica são muito menos frequentes na infecção genital pelo HSV-1 do que na infecção causada pelo HSV-2.

As pacientes com infecção primária pelo HSV podem apresentar, além de ulcerações dolorosas, múltiplos sintomas constitucionais, como febre, cefaleia e mal-estar.

B. Achados laboratoriais

A cultura celular e a reação em cadeia da polimerase (PCR) constituem os testes preferidos para o HSV em pacientes sintomáticas. A sensibilidade da cultura viral é baixa, particularmente, no caso de lesões recorrentes, e declina rapidamente à medida que as lesões começam a cicatrizar. As análises de PCR para o DNA do HSV são mais sensíveis e são cada vez mais utilizadas. A PCR constitui o exame de escolha para a detecção do HSV no líquido cerebrospinal para diagnóstico de infecção do sistema nervoso central (SNC) pelo HSV. Os isolados de cultura viral devem ser tipados para determinar o tipo de HSV responsável pela infecção. A falta de detecção do HSV em cultura ou por PCR não indica ausência de infecção por HSV, visto que a disseminação viral é intermitente.

Os anticorpos anti-HSV tanto tipo específicos quanto tipo inespecíficos desenvolvem-se durante as primeiras semanas de infecção, persistem indefinidamente e podem ser testados sorologicamente. O teste da imunoglobulina IgM para HSV não é útil, visto que esses testes não são tipo específicos e também podem ser positivos durante episódios recorrentes de herpes.

Como quase todas as infecções pelo HSV-2 são sexualmente adquiridas, a presença de anticorpos tipo anti-HSV-2 específicos indica uma infecção anogenital e requer aconselhamento apropriado. A presença de anticorpo anti-HSV-1 isoladamente é mais difícil de interpretar. Na maioria dos casos, a presença

de anticorpo anti-HSV-1 indica uma infecção oral por HSV adquirida na infância, que pode ser assintomática. Entretanto, a aquisição do HSV-1 genital está aumentando e pode ser assintomática. A ausência de sintomas em uma pessoa soropositiva para o HSV-1 não diferencia a infecção anogenital da orolabial ou cutânea, e, independentemente do local de infecção, esses indivíduos continuam correndo risco de adquirir o HSV-2.

Os testes sorológicos para HSV tipo específicos podem ser úteis na avaliação das seguintes situações: pacientes com sintomas genitais recorrentes ou sintomas atípicos com culturas negativas para HSV, pacientes com diagnóstico clínico de herpes genital sem confirmação laboratorial e pacientes cujo parceiro tem herpes genital.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras causas de ulceração genital, como sífilis e cancroide, entre as causas infecciosas, e erupções medicamentosas e doença de Behçet, entre as causas não infecciosas.

► Complicações

Pode ocorrer retenção urinária devido à disúria intensa associada à presença de lesões genitais extensas. Raramente, as pacientes podem desenvolver infecção herpética grave, manifestando-se na forma de infecção disseminada, pneumonite, hepatite ou complicações do SNC, como meningoencefalite. Essas pacientes devem ser hospitalizadas para monitoração rigorosa e administração de antivirais intravenosos.

► Tratamento

Os agentes antivirais sistêmicos podem ajudar a controlar os sintomas dos episódios herpéticos e também podem ser usados como terapia supressora diária. Entretanto, esses fármacos não erradicam os vírus latentes nem afetam o risco, a frequência, ou a gravidade das recorrências após a interrupção do fármaco.

A. Primeiro episódio clínico de herpes genital

1. Esquemas recomendados — pode-se escolher um dos seguintes:

1. Aciclovir, 400 mg por via oral, 3 vezes ao dia, durante 7-10 dias
2. Aciclovir, 200 mg por via oral, 5 vezes ao dia, durante 7-10 dias
3. Fanciclovir, 250 mg por via oral, 3 vezes ao dia, durante 7-10 dias
4. Valaciclovir, 1 g por via oral, 2 vezes ao dia, durante 7-10 dias

O tratamento pode ser continuado por mais de 10 dias se não houver resolução das lesões.

B. Terapia supressora para herpes genital recorrente

A terapia supressora diminui a frequência de recorrências do herpes genital em 70-80% nas pacientes que sofrem recorrências frequentes. O tratamento também é efetivo em pacientes com

recorrências menos frequentes. O tratamento com valaciclovir, 500 mg ao dia, diminui a taxa de transmissão do HSV-2 em casais heterossexuais discordantes, em que o parceiro fonte tem uma história de infecção genital pelo HSV-2. A terapia com agentes antivirais supressores também tende a reduzir a transmissão quando usada por pessoas que têm múltiplos parceiros e por pessoas soropositivas para o HSV-2, porém sem história de herpes genital.

1. Esquemas recomendados — pode-se escolher um dos seguintes:

1. Aciclovir, 200 mg por via oral, 2 vezes ao dia
2. Fanciclovir, 250 mg por via oral, 2 vezes ao dia
3. Valaciclovir, 500 mg por via oral, uma vez ao dia (pode ser menos efetivo do que os outros esquemas em pacientes com > 10 episódios por ano)
4. Valaciclovir, 1 g por via oral, uma vez ao dia

C. Tratamento episódico para o herpes genital recorrente

O tratamento efetivo das recorrências exige o início do tratamento dentro de 1 dia, após o aparecimento das lesões ou durante o pródromo que precede alguns surtos; por conseguinte, as pacientes devem dispor de um suprimento de fármacos ou de uma prescrição para iniciar o tratamento no momento apropriado, caso ocorra recorrência.

1. Esquemas recomendados — pode-se escolher um dos seguintes:

1. Aciclovir, 400 mg por via oral, 3 vezes ao dia, durante 5 dias
2. Aciclovir, 800 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 5 dias
3. Aciclovir, 800 mg por via oral, 3 vezes ao dia, durante 2 dias
4. Fanciclovir, 125 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 5 dias
5. Fanciclovir, 1 g por via oral, 2 vezes ao dia, durante 1 dia
6. Fanciclovir, 500 mg em dose única, seguida de 250 mg, 2 vezes ao dia durante 2 dias
7. Valaciclovir, 500 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 3 dias
8. Valaciclovir, 1 g por via oral, uma vez ao dia, durante 5 dias

D. Herpes genital durante a gravidez

A maioria das mães de lactentes que adquirem herpes neonatal não tem história de herpes genital clinicamente evidente. O risco de transmissão de uma mãe infectada para o recém-nascido depende do momento em que ela adquire a infecção durante a gravidez. Em mulheres que adquirem herpes genital próximo ao parto, a transmissão é alta (30-50%). Por outro lado, em mulheres com história de herpes recorrente no termo ou que adquirem HSV genital durante a primeira metade da gravidez, o risco de transmissão é baixo (< 1%). Entretanto, como o herpes genital recorrente é muito mais comum do que a infecção inicial pelo HSV durante a gravidez, a proporção de infecções neonatais pelo HSV adquiridas de mães com herpes recorrente é significativa.

A prevenção do herpes neonatal depende de evitar a aquisição da infecção genital pelo HSV no final da gestação e de evitar a exposição do lactente às lesões herpéticas durante o parto. As

mulheres sem herpes genital conhecido devem ser aconselhadas a abster-se de relações sexuais durante o terceiro trimestre com parceiros com herpes genital diagnosticado ou suspeito. Além disso, as mulheres grávidas sem herpes orolabial conhecido devem ser aconselhadas a abster-se de sexo oral receptivo durante o terceiro trimestre com parceiros com herpes orolabial diagnosticado ou suspeito. Pode-se solicitar um teste sorológico tipo específico para mulheres não infectadas cujo parceiro sexual tem infecção pelo HSV.

Todas as mulheres grávidas devem ser indagadas sobre uma história de herpes genital. No início do trabalho de parto, todas as mulheres devem ser cuidadosamente questionadas acerca de sintomas de herpes genital, incluindo sintomas prodrômicos, e todas devem ser cuidadosamente examinadas à procura de lesões herpéticas. As mulheres sem sinais ou sintomas de herpes genital ou seu pródromo podem ter parto vaginal. Embora a cesariana não elimine por completo o risco de transmissão do HSV ao lactente, as mulheres com lesões herpéticas genitais recorrentes, por ocasião do início do trabalho de parto devem ser submetidas à cesariana para evitar a infecção neonatal pelo HSV.

Pode-se administrar aciclovir por via oral a mulheres grávidas com primeiro episódio de herpes genital ou com herpes recorrente grave. O tratamento com aciclovir, no final da gravidez, diminui a frequência de cesarianas entre mulheres que apresentam herpes genital recorrente, visto que diminui a frequência de recidivas a termo, devendo ser oferecido às pacientes HIV positivas a partir de, aproximadamente, 36 semanas de gestação para supressão.

E. Herpes genital e HIV

As pacientes HIV positivas para podem apresentar episódios prolongados ou graves de herpes genital, perianal ou oral. A disseminação do HSV também está aumentada em pessoas infectadas pelo HIV. A terapia supressora ou episódica com agentes antivirais orais é efetiva para diminuir as manifestações clínicas do HSV nessa população de pacientes.

1. Esquemas recomendados — pode-se escolher um dos seguintes:

A. SUPRESSÃO

1. Aciclovir, 400-800 mg por via oral, 2 a 3 vezes ao dia
2. Fanciclovir, 500 mg por via oral, 2 vezes ao dia
3. Valaciclovir, 500 mg por via oral, 2 vezes ao dia

B. INFECÇÃO EPISÓDICA

1. Aciclovir, 400 mg por via oral, 3 vezes ao dia, durante 5 a 10 dias
2. Fanciclovir, 500 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 5 a 10 dias
3. Valaciclovir, 1 g por via oral, 2 vezes ao dia, durante 5 a 10 dias

► Prognóstico

O HSV é uma condição recorrente crônica. As terapias supressoras são efetivas para reduzir o número de surtos em pacientes com episódios recorrentes.

CONDILOMAS ACUMINADOS

Ver Capítulo 39.

CANCROIDE (CANCRO MOLE)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Causado pelo bastonete gram-negativo *Haemophilus ducreyi*
- ▶ Úlcera genital dolorosa e sensível
- ▶ Adenopatia inguinal supurativa

▶ Patogênese

A prevalência do cancroide, nos EUA, diminuiu nesses últimos anos. A prevalência mundial também declinou, porém o cancroide é ainda encontrado em regiões da África e Caribe. O agente etiológico é o bastonete gram-negativo altamente infeccioso, *Haemophilus ducreyi*. A exposição ocorre habitualmente durante o coito; entretanto, foram relatadas lesões adquiridas acidentalmente nas mãos. O período de incubação é, tipicamente, de 4 a 10 dias. O cancroide é uma doença notificável.

▶ Prevenção

Os parceiros sexuais devem ser tratados, independentemente dos sintomas, caso tenham tido contato sexual nos 10 dias anteriores ao início dos sintomas do paciente.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A lesão do cancroide começa como uma pápula eritematosa que evolui para uma pústula e, por fim, degenera em uma úlcera irregular em forma de pires, circunscrita por uma pápula inflamatória. Tipicamente, a lesão é hipersensível e produz uma secreção fétida e abundante, que é contagiosa. As pacientes tipicamente apresentam mais de uma úlcera, e essas úlceras ficam quase exclusivamente confinadas à região genital.

Observa-se a presença de adenite inguinal dolorosa, em cerca de 50% dos casos, embora possa ocorrer com menos frequência em mulheres. Os linfonodos podem sofrer liquefação, produzindo bubões que podem sofrer necrose e drenar espontaneamente.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico definitivo depende da identificação do *H. ducreyi* em meio de cultura especial, que não é amplamente disponível para uso comercial, e cuja sensibilidade é de menos de 80%. Não existe nenhum teste de PCR disponível, nos EUA, aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA), embora muitos

laboratórios tenham desenvolvido seu próprio teste de PCR. Todavia, esse teste pode não estar disponível em muitos centros, em virtude do alto custo. Por conseguinte, em muitos casos, o diagnóstico é presuntivo, baseado nos sintomas de múltiplas úlceras dolorosas com adenopatia inguinal e teste negativo para outras doenças ulcerosas, como HSV e sífilis.

▶ Diagnóstico diferencial

Sífilis, herpes simples, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo e doença de Behçet.

▶ Complicações

Podem ocorrer cicatrizes inguinais ou formação de fístula dos bubões que drenam.

▶ Tratamento

A. Tratamento local

É importante uma boa higiene pessoal. As lesões em estágio inicial devem ser lavadas com sabão líquido suave. Os banhos de assento são benéficos. Os linfonodos flutuantes devem ser aspirados por agulha ou incisados e drenados através da pele adjacente normal, para evitar a formação de fístulas ou úlceras secundárias por ruptura espontânea.

B. Tratamento antibiótico

A sensibilidade do *H. ducreyi* aos agentes antimicrobianos varia de acordo com a localidade.

1. Esquemas recomendados — pode-se escolher um dos seguintes esquemas. Podendo ser necessário repetir o ciclo.

1. Azitromicina, 1 g por via oral, em dose única
2. Ceftriaxona, 250 mg por via intramuscular (IM), em dose única
3. Ciprofloxacino, 500 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 3 dias (em pacientes não grávidas, com mais de 17 anos de idade, que não estejam amamentando)
4. Eritromicina base, 500 mg por via oral, 3 vezes ao dia, durante 7 dias

▶ Prognóstico

Em geral, o cancroide responde rapidamente à antibioticoterapia, com regressão dos sintomas em 3 dias e melhora clínica em 7 dias. Se não houver nenhuma melhora depois de 7 dias, é preciso reavaliar a paciente. Tendo em vista a dificuldade de isolar o *H. ducreyi*, devem-se considerar as seguintes possibilidades: diagnóstico original incorreto; presença de coinfeção por DST; má adesão da paciente ao tratamento, caso tenha sido escolhido um esquema de múltiplas doses; ou resistência ao antibiótico. As pacientes positivas para o HIV com cancroide podem apresentar maior taxa de fracasso do tratamento, cicatrização mais lenta e necessidade de antibioticoterapia prolongada. Se as úlceras não forem adequadamente tratadas, pode ocorrer cicatrização profunda.

GRANULOMA INGUINAL (DONOVANOSE)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Vulvite ulcerativa indolor, crônica ou recorrente
- ▶ Corpúsculos de Donovan demonstrados pela coloração de Wright ou de Giemsa

▶ Patogênese

O granuloma inguinal é uma doença granulomatosa ulcerativa crônica, que habitualmente se desenvolve na vulva, no períneo e nas regiões inguinais (Fig. 43-1). A doença é rara nos EUA, sendo mais comum na Índia, Papua-Nova Guiné, Caribe, centro da Austrália e sul da África. O agente etiológico é a *Klebsiella granulomatis* (anteriormente conhecida como *Calymmatobacterium granulomatis*). O período de incubação é de 8 a 12 semanas. O granuloma inguinal é uma doença notificável.

▶ Prevenção

A higiene pessoal constitui o melhor método de prevenção. O tratamento imediatamente após a exposição pode suprimir a infecção. Deve-se considerar o tratamento para os parceiros sexuais. Os parceiros que tiveram contato sexual nos 60 dias anteriores ao aparecimento dos sintomas ou com sintomas clínicos devem ser examinados e receber tratamento.



▲ Figura 43-1 Granuloma inguinal.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Clinicamente, a doença caracteriza-se por lesões ulcerativas indolores e lentamente progressivas na genitália ou no períneo, sem linfadenopatia regional. Embora o granuloma inguinal acometa com mais frequência a pele e os tecidos subcutâneos da vulva e da região inguinal, foram relatados casos de lesões cervicais, uterinas, orolabiais e ovarianas. Uma secreção de odor fétido é característica. Com frequência, a doença começa com uma pápula que, em seguida, ulcera, com desenvolvimento de uma zona granulosa vermelho-viva com bordas agudas e limpas. As lesões são altamente vasculares e sangram com facilidade, com cicatrização deficiente, e são suscetíveis a infecções bacterianas secundárias. Raramente, o granuloma inguinal se apresenta como lesões cervicais crônicas. Em geral, essas lesões assumem a forma de eritema ou ulceração, ou formam tecido de granulação. Produzem um exsudato inflamatório crônico, caracterizado, ao exame histológico, pela presença de linfócitos, células gigantes e histiócitos. Podem simular o carcinoma do colo do útero e devem ser diferenciadas deste bem como de outras doenças neoplásicas.

B. Achados laboratoriais

A cultura do microrganismo etiológico é difícil, e o diagnóstico exige a visualização dos corpúsculos de Donovan de coloração escura em preparação de tecido ou biópsia. Os corpúsculos de Donovan consistem em bactérias encapsuladas em leucócitos mononucleares e são melhor visualizados em esfregaços corados pelo método de Wright como pequenas partículas arredondadas ou em forma de bastonete, que se coram de púrpura nas preparações tradicionais de hematoxilina e eosina. O exame inicial pode ser feito com esfregaço direto da parte inferior da superfície de uma úlcera; entretanto, se o resultado for negativo, deve-se obter uma amostra por biópsia. Em geral, a biópsia da lesão revela a presença de tecido de granulação infiltrado por plasmócitos e grandes macrófagos dispersos com corpúsculos de inclusão citoplasmáticos em forma de bastonete. Com frequência, se observa hiperplasia pseudoepiteliomatosa na borda da úlcera. Atualmente, não existe nenhum teste molecular aprovado pela FDA para a detecção do DNA de *K. granulomatis*.

▶ Diagnóstico diferencial

Sífilis, herpes simples, cancroide, linfogranuloma venéreo e doença de Behçet.

▶ Complicações

A cicatrização pode causar contração do introito, podendo dificultar ou impossibilitar o coito; andar ou sentar também pode tornar-se doloroso.

▶ Tratamento

Vários esquemas antimicrobianos têm sido efetivos. Foi constatado que o tratamento retarda a progressão das lesões, e a cicatrização ocorre tipicamente a partir das bordas da úlcera. Algumas vezes, é necessário um tratamento prolongado para possibilitar uma granulação e reepitelialização adequadas.

1. Esquema recomendado — doxiciclina, 100 mg 2 vezes ao dia, durante pelo menos 3 semanas e até a cicatrização completa de todas as úlceras.

2. Esquemas alternativos — pode-se escolher um dos seguintes esquemas. Todos esses esquemas são de 3 semanas de duração ou até a cicatrização de todas as lesões.

1. Azitromicina, 1 g por via oral, uma vez por semana
2. Ciprofloxacino, 750 mg por via oral, 2 vezes ao dia
3. Eritromicina base, 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia
4. Sulfametoxazol-trimetoprima, 1 comprimido de dupla concentração (800 mg/160 mg) por via oral, 2 vezes ao dia

As sulfonamidas, a doxiciclina e o ciprofloxacino estão contraindicados para mulheres grávidas. Pode-se considerar a adição de um aminoglicosídeo (p. ex., gentamicina, 1 mg/kg por via intravenosa [IV], a cada 8 horas) a esses esquemas se não houver nenhuma melhora evidente nos primeiros dias de tratamento ou para pacientes com HIV positivo.

► Prognóstico

O prognóstico é bom. Com frequência, há necessidade de tratamento prolongado; todavia, na maioria dos casos, o tratamento acaba sendo efetivo.

LINFOGRANULOMA VENÉREO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Linfadenopatia inguinal hipersensível
- Úlcera genital, que frequentemente não é evidente
- Diagnóstico sugerido pelo teste de fixação do complemento positivo

► Patogênese

O agente etiológico do linfogranuloma venéreo (LGV) é um dos sorotipos L agressivos (L1, L2 ou L3) de *Chlamydia trachomatis*. Esse microrganismo é encontrado com mais frequência nos países tropicais e subtropicais da África e da Ásia, mas também é observado no sudeste dos EUA. A transmissão ocorre por contato sexual; os homens são acometidos com mais frequência do que as mulheres (6:1). O período de incubação é de 7-21 dias. A presença dessa infecção está fortemente associada ao HIV positivo em homens homossexuais, sendo o HIV positivo encontrado em até 75% dessa população com diagnóstico de LGV. O LGV é uma doença notificável.

► Prevenção

O uso de preservativos ou a abstinência sexual evitam o contato infeccioso com um portador. As mulheres que tiveram contato sexual com um paciente portador de LGV dentro de 60 dias antes do aparecimento dos sintomas devem ser examinadas, testadas para infecção uretral ou cervical por clamídias e tratadas com um esquema contra clamídias.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Nos indivíduos heterossexuais, a apresentação mais comum consiste em linfadenopatia inguinal e/ou femoral sensível e habitualmente unilateral. Algumas vezes, ocorre uma úlcera genital no local de inoculação (Fig. 43-2), embora, frequentemente, já tenha desaparecido no momento em que a paciente procura atendimento. A exposição retal pode resultar em proctocolite, incluindo secreção retal mucoide e/ou hemorrágica, dor, constipação, febre ou tenesmo. No estágio avançado, pode-se verificar o desenvolvimento de sintomas sistêmicos, como febre, cefaleia, artralgia, calafrios e cólica abdominal.

B. Achados laboratoriais

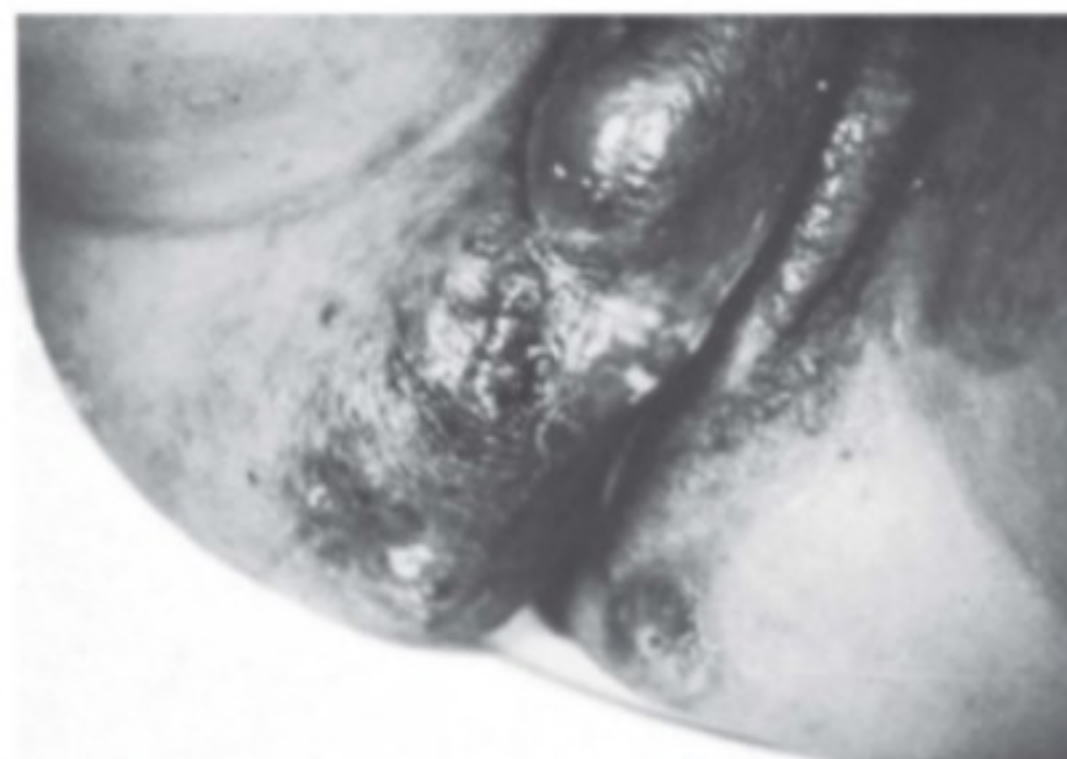
O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica, informação epidemiológica e exclusão de outras etiologias para a proctocolite, linfadenopatia inguinal ou úlceras genitais ou retais.

O diagnóstico pode ser confirmado apenas pelo isolamento da *C. trachomatis* a partir de amostras genitais ou de linfonodos e confirmação do imunotipo. Esses procedimentos raramente estão disponíveis, de modo que são realizados testes menos específicos.

Dispõe-se de um teste de fixação do complemento que utiliza um antígeno termoestável e específico de grupo para todas as espécies de *Chlamydia*. Um título de > 1:64 é considerado positivo, enquanto um título de < 1:32 é considerado negativo. Quando se dispõe de amostras de soro das fases aguda ou convalescente, a elevação do título é particularmente útil para estabelecer o diagnóstico. A realização de um teste de microimunofluorescência também pode ser útil.

► Diagnóstico diferencial

À semelhança de qualquer doença disseminada, os sintomas sistêmicos do LGV podem simular meningite, artrite, pleurite ou peritonite. As lesões cutâneas devem ser diferenciadas daquelas do granuloma inguinal, tuberculose, sífilis no estágio inicial e cancroide. Nos casos com lesões colônicas, é necessário efetuar uma proctoscopia e biópsia da mucosa para excluir a possibilidade de carcinoma, esquistossomose e granuloma inguinal.



▲ **Figura 43-2** Linfogranuloma venéreo. Observe o comprometimento do períneo e a disseminação nas nádegas.

► Complicações

O LGV é uma infecção sistêmica invasiva; se não for tratada precocemente, a proctocolite do LGV pode resultar em fístulas e estenoses colorretais crônicas, que podem acometer todo o sigmoide. A elefantíase vulvar pode causar distorção acentuada da genitália externa. O estreitamento e a distorção da vagina podem resultar em dispareunia intensa.

► Tratamento

A. Quimioterapia

1. Esquema recomendado — doxiciclina, 100 mg 2 vezes ao dia por via oral, durante 21 dias. Se a doença persistir, deve-se repetir o ciclo.

2. Esquema alternativo — eritromicina, 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia, durante 21 dias.

B. Tratamento local e cirúrgico

As estenoses anais devem ser dilatadas manualmente em intervalos semanais. A estenose grave pode exigir colostomia derivativa. Se a doença for interrompida, pode-se efetuar uma vulvectomy completa por motivos estéticos. Os abscessos devem ser aspirados.

► Prognóstico

O tratamento cura a infecção e impede a lesão contínua dos tecidos, embora a reação tecidual à infecção possa resultar em cicatrizes.

SÍFILIS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

Sífilis primária

- Úlcera (cancro) genital indolor nos grandes lábios, vulva, vagina, colo do útero, ânus, lábios ou mamilos
- Linfadenopatia regional de consistência elástica e indolor, seguida de linfadenopatia generalizada entre a 3ª e a 6ª semanas
- Achados na microscopia de campo escuro
- Teste sorológico positivo em 70% dos casos

Sífilis secundária

- Erupção papuloescamosa extragenital simétrica e bilateral
- Condiloma plano, placas mucosas
- Microscopia de campo escuro positiva em amostra de lesões úmidas
- Teste sorológico positivo para sífilis
- Linfadenopatia

Sífilis terciária

- Lesões cardíacas, neurológicas, oftálmicas e auditivas
- Gomas

Sífilis latente

- História ou evidência sorológica de infecção pregressa
- Ausência de lesões
- Teste sorológico habitualmente reativo; o título pode ser baixo

► Patogênese

A sífilis é uma doença sistêmica crônica causada pelo espiroqueta *Treponema pallidum*, que é transmitido pelo contato direto com uma lesão úmida infecciosa. Na maioria dos casos, a sífilis é sexualmente adquirida, embora também possa ser transmitida verticalmente da mãe para o feto. A doença tem sido dividida em vários estágios, com base na apresentação clínica, para orientar melhor o tratamento. É transmissível nos estágios primário ou secundário. Os treponemas atravessam as mucosas intactas ou a pele lesada, e, dentro de 10-90 dias, surge uma lesão primária ou cancro (o período de incubação mediano é de 21 dias). Duas semanas a 6 meses (6 semanas, em média) após o aparecimento da lesão primária, pode aparecer a erupção cutânea generalizada da sífilis secundária. A sífilis latente pode ocorrer após o estágio secundário e estender-se por toda a vida, ou pode haver desenvolvimento de sífilis terciária. Em geral, a sífilis terciária torna-se manifesta dentro de 4-20 anos ou mais após o desaparecimento da lesão primária. A sífilis é uma doença notificável.

► Prevenção

Se for comprovada a exposição de uma paciente à sífilis, não se deve esperar o desenvolvimento dos sintomas para iniciar o tratamento profilático, embora todos os esforços devam ser feitos para estabelecer o diagnóstico, incluindo exame físico completo. Qualquer paciente que tenha sido exposta e tenha desenvolvido sintomas dentro de 90 dias após contato sexual deve ser tratada, independentemente da sorologia negativa, e, de modo semelhante, se decorreram > 90 dias desde a exposição, com títulos positivos, o tratamento deve ser iniciado. Se o intervalo decorrido desde a exposição não for conhecido, e o título de anticorpos antitreponêmicos for superior a 1:32, indica-se o tratamento.

Todas as mulheres grávidas devem ser submetidas ao teste sorológico de rotina para sífilis por ocasião da primeira consulta pré-natal, devendo o teste ser repetido com 28-32 semanas de gestação nas regiões de alto risco. Se o resultado for positivo, é preciso considerar os testes sorológicos anteriores, bem como qualquer tratamento (caso tenha sido instituído) prévio para sífilis. Se houver qualquer dúvida quanto à possibilidade de a paciente ter sífilis ativa, é muito melhor repetir o tratamento do que correr o risco de sífilis congênita.

A sífilis continua sendo um sério problema de saúde pública, e a educação continua sendo o melhor método de controle. O uso de preservativos, juntamente com descontaminação com água e sabão depois do coito, evitaria a maioria dos casos.

Uma estratégia recomendada consiste no rastreamento de pessoas com alto risco de adquirir sífilis (homens homossexuais, indivíduos que têm comportamentos de alto risco, profissionais do sexo, pessoas que trocam sexo por drogas e as que se encontram em instituições correcionais para adultos).

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Sífilis primária — o cancro (Fig. 43-3) é uma pápula ou úlcera endurecida, firme e indolor com bordas elevadas. Os linfonodos inguinais podem estar aumentados, firmes e indolores. Em geral, não se observam lesões genitais em mulheres, a não ser que ocorram na genitália externa; todavia, um exame cuidadoso pode revelar a existência de uma lesão cervical ou vaginal. As lesões primárias podem ocorrer em qualquer área de mucosa ou da pele do corpo (nariz, mama, períneo), e é necessário proceder ao exame de todas as lesões suspeitas com microscopia de campo escuro. Os testes sorológicos devem ser realizados semanalmente, durante seis semanas ou até que se tornem positivos.

2. Sífilis secundária — os sinais de infecção sistêmica difusa tornam-se evidentes quando ocorre disseminação hematogênica dos espiroquetas. Não é rara a apresentação de uma "síndrome viral", frequentemente com linfadenopatia difusa. A dermatite característica manifesta-se na forma de lesões papuloescamosas simétricas, difusas e bilaterais, que frequentemente acometem as palmas das mãos e plantas dos pés. As lesões também podem recobrir o tronco e podem ser maculares, maculopapulares, papulares ou pustulares. Outras manifestações sistêmicas incluem alopecia em clareira, hepatite e nefrite. Pode-se verificar a presença de pápulas úmidas na área perineal (condilomas planos). Além disso, podem ser observadas placas mucosas; à semelhança dos condilomas planos, trata-se de lesões infecciosas positivas na microscopia de campo escuro. Os testes sorológicos para sífilis são invariavelmente reativos nesse estágio.

3. Sífilis latente — com a resolução das lesões da infecção primária e secundária, ou o achado de um teste sorológico reativo

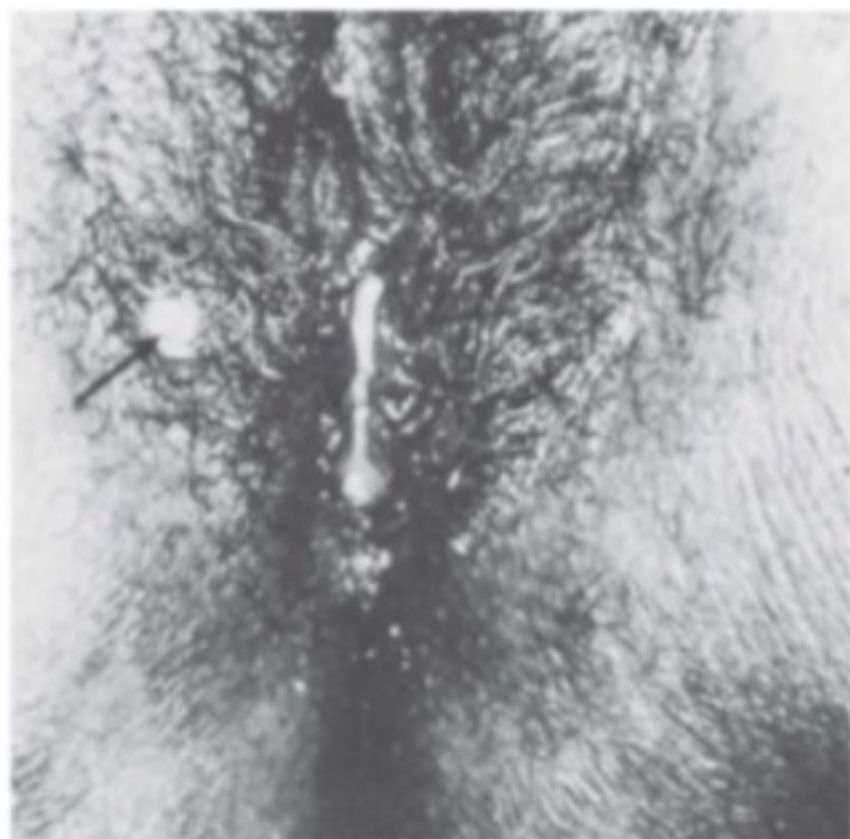
sem história de tratamento, a paciente entra na fase de latência. As pessoas são contagiosas nos primeiros 1-2 anos do estágio de latência, e, no primeiro ano, ocorrem recidivas clínicas semelhantes ao estágio secundário em aproximadamente 25% dos casos. A sífilis latente adquirida no ano anterior é designada como sífilis latente recente. Todos os outros casos de sífilis latente são designados como sífilis latente tardia ou sífilis latente de duração indeterminada.

4. Neurosífilis — embora o SNC seja sempre vulnerável ao *T. pallidum*, é mais comumente infectado durante a sífilis latente. Pode-se detectar o acometimento neurológico dos sistemas oftálmico e auditivo. No exame físico, devem-se avaliar a presença de paralisia de nervos cranianos e sinais meníngeos.

5. Sífilis durante a gravidez — a evolução da sífilis não é alterada pela gravidez, porém erros de diagnósticos são comuns. Com frequência, o cancro passa despercebido, ou é interno e não chega à atenção médica. Com frequência, os cancros, as placas mucosas e os condilomas planos são confundidos com herpes genital.

O efeito da sífilis sobre o desfecho da gestação pode ser profundo. O risco de infecção fetal depende do grau de espiroquetemia materna (maior no estágio secundário do que nos estágios primário ou latente) e da idade gestacional do feto. Os treponemas podem atravessar a placenta em todos os estágios da gravidez, porém o comprometimento fetal é raro antes de 18 semanas. Depois de 18 semanas, o feto é capaz de produzir uma resposta imunológica, podendo resultar em lesão tecidual. Quanto mais precoce for a exposição gestacional do feto, mais grave a infecção fetal e maior o risco de parto prematuro ou natimorto. A infecção pré-natal no final da gravidez não resulta necessariamente em infecção congênita; apenas 40-50% desses lactentes irão apresentar infecção congênita. Pode ocorrer infecção placentária, com consequente endarterite, hiperplasia estromal e vilosidades imaturas. Ao exame macroscópico, a placenta parece hidrópica (amarelo pálido, cérea e aumentada). Como a infecção congênita sintomática está frequentemente associada a poli-hidrânio, os fetos são acompanhados por ultrassonografia durante toda a gestação.

6. Sífilis congênita — os lactentes com sífilis congênita nascem, em sua maioria, de mães de baixo nível socioeconômico, com cuidados pré-natais inadequados ou inexistentes. Esses recém-nascidos podem ser afetados por ocasião do nascimento de infecção intrauterina (hepatoesplenomegalia, osteocondrite, icterícia, anemia, lesões cutâneas, rinite, linfadenopatia, comprometimento do sistema nervoso), ou podem surgir sintomas dentro de semanas ou meses depois. O espectro clínico da infecção congênita é análogo à doença secundária do adulto, visto que a doença é sistêmica desde o início, devido à inoculação hematogênica transplacentária. Os detalhes específicos da sífilis congênita estão além do escopo desse texto.



▲ **Figura 43-3** Cancro da sífilis primária (seta).

B. Achados laboratoriais

1. Identificação do microrganismo — o diagnóstico definitivo do *T. pallidum* baseia-se na identificação dos espiroquetas no exame de amostra de lesões cutâneas na microscopia de campo escuro. Quando essa amostra não está disponível, o diagnóstico depende da história e dos testes sorológicos. Na atualidade, dispõe-se de uma técnica de imunofluorescência para

esfregaços secos. A coloração com prata para o *T. pallidum* em amostras de biópsia, cortes de placenta ou material de necropsia podem confirmar o diagnóstico nos casos difíceis. Espiroquetas móveis podem ser identificados no líquido amniótico obtido por via transabdominal em mulheres com sífilis e morte fetal. A PCR é extremamente específica para a detecção do *T. pallidum* no líquido amniótico, no soro e no líquido cefalorraquidiano neonatal. Técnicas mais recentes envolvendo métodos moleculares estão sendo atualmente usadas no diagnóstico da sífilis precoce.

2. Testes sorológicos — os exames complementares realizados após o desaparecimento da lesão úmida primária ou secundária limitam-se, em grande parte, aos testes sorológicos. Os testes sorológicos tornam-se positivos dentro de várias semanas após o aparecimento da lesão primária.

A. TESTES NÃO TREPONÊMICOS — Esses testes medem o anticorpo reagínico detectado pelo antígeno cardiolipina-lecitina altamente purificado. Podem ser realizados rapidamente, com facilidade e baixo custo. Os testes não treponêmicos são usados principalmente no rastreamento da sífilis; todavia, em virtude de sua natureza inespecífica, podem ser obtidos resultados falso-positivos. Os testes não treponêmicos atualmente usados são o Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), o teste da Reagína Plasmática Rápida (RPR) e o Teste da Tolidina Vermelha com Soro Não Aquecido (TRUST).

Esses títulos de anticorpos podem se correlacionar com a atividade da doença, e os resultados devem ser registrados quantitativamente. Uma alteração de quatro vezes nos títulos (equivalente a uma mudança de duas diluições: p. ex., de 1:16 para 1:4 ou de 1:8 para 1:32) é considerada necessária para demonstrar uma diferença clinicamente significativa entre dois resultados de teste não treponêmico obtidos utilizando o mesmo teste sorológico. Testes sorológicos sequenciais em pacientes individuais devem ser efetuados com o mesmo método de teste (p. ex., VDRL ou RPR), de preferência pelo mesmo laboratório. Em geral, os títulos dos testes não treponêmicos declinam após o tratamento e podem tornar-se não reativos com o passar do tempo. Todavia, em algumas pessoas, os anticorpos não treponêmicos podem persistir por um longo período de tempo.

Em geral, o teste VDRL torna-se positivo dentro de 3-6 semanas após a infecção, ou 2-3 semanas após o aparecimento da lesão primária. O VDRL é invariavelmente positivo no estágio secundário. Com frequência, são obtidas reações sorológicas falso-positivas em uma ampla variedade de situações, incluindo doenças do colágeno, mononucleose infecciosa, malária, muitas doenças febris, hanseníase, adicção a substâncias, idade

avançada e, possivelmente, gravidez. As reações falso-positivas são habitualmente de baixo título e transitórias, podendo ser diferenciadas dos resultados verdadeiro-positivos por testes específicos para anticorpos antitreponêmicos.

B. TESTES PARA ANTICORPOS ANTITREPONÊMICOS — o teste de absorção de anticorpo antitreponêmico fluorescente (FTA-ABS) e o ensaio de micro-hemaglutinação para *Treponema pallidum* (MHA-TP) detectam a presença de anticorpos contra espiroquetas *Treponema*. Ambos os testes são geralmente mais sensíveis e específicos do que os testes não treponêmicos. Esses testes permanecem positivos apesar do tratamento, de modo que os resultados não são expressos em títulos nem usados para acompanhar a resposta sorológica ao tratamento (Quadro 43-1).

▶ Diagnóstico diferencial

A sífilis tem sido frequentemente descrita como “a grande imitadora”, visto que inúmeros sinais e sintomas são indistinguíveis daqueles de outras doenças. Entre outras doenças, a sífilis primária deve ser diferenciada do cancroide, do granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, herpes genital, carcinoma, escabiose, traumatismo, líquen plano, psoríase, erupção por fármacos, aftose, infecções micóticas, síndrome de Reiter e doença de Bowen. A sífilis secundária deve ser diferenciada da pitiríase rósea, da psoríase, do líquen plano, da tinea versicolor, da erupção por fármacos, queilite angular, infecções parasitárias, irite, neurorretinite, condiloma acuminado, exantemas agudos, mononucleose infecciosa, alopecia e sarcoidose.

▶ Complicações

Em um terço dos casos não tratados, observa-se o desenvolvimento das lesões destrutivas da sífilis terciária. Essas lesões podem acometer a pele ou o osso (gomas), o sistema cardiovascular (aneurisma ou insuficiência aórtica) e o sistema nervoso (meningite, *tabes dorsalis*, paresia). As complicações da sífilis terciária são fatais em quase 25% dos casos. Todavia, outros 25% nunca apresentam quaisquer efeitos prejudiciais.

▶ Tratamento

A penicilina G, administrada por via parenteral, constitui o fármaco de escolha para o tratamento de todos os estágios da sífilis. A preparação, a dose e a duração do tratamento dependem do estágio e das manifestações clínicas da doença. A escolha da preparação de penicilina apropriada é importante, visto que o *T. pallidum* pode residir em locais isolados aos quais algumas formas de penicilina têm pouco acesso.

Quadro 43-1 Sensibilidade percentual dos testes sorológicos na sífilis não tratada

Tipo de teste	Estágio da doença			
	Primária	Secundária	Latente	Tardia
VDRL	59-87	100	73-91	37-94
FTA-ABS	86-100	99-100	96-99	96-100
MHA-TP	64-87	96-100	96-100	94-100

A. Sífilis recente e contatos

Inclui a sífilis primária, secundária e latente recente (< 1 ano de duração):

1. Esquema recomendado — penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades IM, em dose única.

B. Sífilis tardia

Inclui a sífilis latente de duração indeterminada ou de mais de um ano de duração, a goma e a sífilis cardiovascular, mas não a neurosífilis.

1. Esquema recomendado — penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades IM por semana, em 3 semanas consecutivas (total de 7,2 milhões de unidades).

C. Neurosífilis

1. Esquema recomendado — penicilina G cristalina aquosa, 18-24 milhões de unidades por dia, administradas na forma de 3-4 milhões de unidades IV, a cada 4 horas, ou como infusão contínua durante 10-14 dias.

2. Esquema alternativo — penicilina procaína, 2,4 milhões de unidades IM, uma vez ao dia, mais probenecida, 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia, ambas durante 10-14 dias.

D. Alergia à penicilina

Os dados que sustentam o uso de alternativas para a penicilina no tratamento da sífilis recente são limitados. Entretanto, vários tratamentos podem ser efetivos em pacientes não grávidas, alérgicas à penicilina que apresentam sífilis primária ou secundária:

1. Esquemas recomendados — pode-se escolher um dos seguintes esquemas:

1. Doxiciclina, 100 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 14 dias
2. Tetraciclina, 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia, durante 14 dias

Alguns estudos limitados sugerem que a ceftriaxona, 1 g ao dia por via IM ou IV, durante 10-14 dias, é efetiva no tratamento da sífilis recente. Entretanto, a dose ótima e a duração do tratamento com ceftriaxona ainda não foram definidas.

A azitromicina, em dose única oral de 2 g, mostra-se efetiva para o tratamento da sífilis recente; todavia, foi documentada a ocorrência de resistência ao fármaco, bem como fracassos do tratamento, em várias áreas geográficas dos EUA. Por esse motivo, a azitromicina deve ser usada com cautela apenas quando o tratamento com penicilina ou doxiciclina não for possível. É essencial efetuar um acompanhamento rigoroso das pacientes que recebem qualquer tratamento alternativo. As pacientes com alergia à penicilina, cuja adesão ao tratamento ou acompanhamento não podem ser assegurados, devem ser dessensibilizadas e tratadas com penicilina benzatina.

E. Sífilis durante a gravidez

A penicilina G parental constitui o único tratamento com eficácia documentada para a sífilis durante a gravidez. As mulheres

grávidas com sífilis em qualquer estágio que relatam alergia à penicilina devem ser dessensibilizadas e tratadas com penicilina. Se os testes sorológicos forem equívocos (p. ex., possível resultado falso-positivo biológico), é melhor errar para o lado do tratamento precoce. Tendo em vista um risco aumentado de falha do tratamento, recomenda-se frequentemente uma segunda dose de 2,4 milhões de unidades de penicilina por via IM durante a gravidez.

F. Sífilis congênita

O tratamento materno adequado antes de 16-18 semanas de gestação evita o desenvolvimento de sífilis congênita. Posteriormente, o tratamento pode interromper uma infecção sífilítica do feto, porém alguns estigmas podem permanecer. Para a maioria dos casos, recomenda-se o tratamento com penicilina com esquemas e preparações variáveis, dependendo da apresentação clínica do lactente e dos resultados dos testes sorológicos e exames laboratoriais e radiológicos. Os detalhes do tratamento da sífilis congênita estão além do escopo desse texto.

G. Reação de Jarisch-Herxheimer

Ocorre reação de Jarisch-Herxheimer em 50-75% das pacientes com sífilis recente tratadas com penicilina. Trata-se de uma reação febril acompanhada de mialgias e cefaleias, que ocorre 4-12 horas após a injeção e é completada em 24 horas. A causa é incerta, mas provavelmente envolve a liberação de produtos tóxicos dos treponemas com a lise dos microrganismos. Em geral, a reação é benigna, mas pode desencadear o trabalho de parto ou sofrimento fetal durante a gravidez. A profilaxia com antipiréticos ou corticosteroides é de eficácia desconhecida.

H. Infecção coexistente pelo HIV

A sífilis e a coinfeção pelo HIV são alarmantemente comuns; por esse motivo, todas as pacientes com sífilis devem ser testadas para o HIV e vice-versa. Não se recomenda nenhuma modificação específica no tratamento de pacientes com HIV positivo, porém é necessário um acompanhamento mais rigoroso para assegurar um tratamento adequado.

► Prognóstico

A sífilis sem tratamento pode evoluir para a sífilis terciária ou neurosífilis, com conseqüentes sequelas. O tratamento com penicilina é altamente efetivo na cura dessa infecção.

VAGINITE

VAGINOSE BACTERIANA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Secreção vaginal homogênea e branca, com odor de peixe
- Presença de "clue cells" ao exame microscópico de preparação a fresco
- pH vaginal > 4,5

► Patogênese

A vaginose bacteriana é a infecção vaginal mais prevalente, embora quase 50% das mulheres acometidas sejam assintomáticas. O termo **vaginose bacteriana** refere-se a alterações da microbiota bacteriana vaginal, com perda dos lactobacilos, aumento do pH vaginal e proliferação de múltiplas bactérias aeróbias e anaeróbias. Trata-se de uma infecção polimicrobiana, e os microrganismos comumente envolvidos incluem *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Prevotella* spp., e *Mobiluncus* spp. *G. vaginalis*, o microrganismo predominante envolvido é um pequeno bastonete pleomórfico, não encapsulado e imóvel. O odor característico de peixe da vaginose bacteriana é devido à presença de bactérias anaeróbias.

A vaginose bacteriana está associada a múltiplos parceiros sexuais, parceiro sexual recente, uso de ducha, falta de uso de preservativo e ausência de lactobacilos vaginais.

► Prevenção

As medidas que ajudam a evitar a vaginose bacteriana consistem em usar preservativos e evitar duchas. Não é necessário tratar os parceiros sexuais masculinos de mulheres acometidas. As parceiras de mulheres com vaginose bacteriana, que fazem sexo com mulheres devem ser submetidas a rastreamento e, se forem positivas, tratadas.

► Achados clínicos

As pacientes queixam-se habitualmente de secreção vaginal com odor. Os critérios clínicos para o diagnóstico incluem: (1) secreção branca, homogênea e não inflamatória, (2) no exame microscópico, presença de *clue cells*, (3) secreção vaginal com pH > 4,5 e (4) odor de peixe com ou sem adição de hidróxido de potássio a 10%. São necessários 3 desses 4 critérios para estabelecer um diagnóstico clínico de vaginose bacteriana. As *clue cells* são as células vaginais não coradas em preparação a fresco, que parecem polvilhadas com numerosas partículas escuras e pequenas, que consistem em microrganismos de *G. vaginalis*.

A coloração de Gram constitui o padrão ouro para o diagnóstico, visto que revela uma ausência relativa de lactobacilos e presença de bastonetes e cocos gram-negativos e gram variáveis.

► Diagnóstico diferencial

A tricomoníase, a vaginite atrófica e a vaginite inflamatória decamativa devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da vaginose bacteriana.

► Complicações

Estudos observacionais demonstraram consistentemente uma associação entre a vaginose bacteriana e resultados adversos da gestação, incluindo parto prematuro, ruptura prematura das membranas, aborto espontâneo e trabalho de parto prematuro. Entretanto, dois grandes ensaios clínicos randomizados controlados por placebo demonstraram que o tratamento da vaginose bacteriana, em mulheres grávidas assintomáticas, com metronidazol não impede o parto prematuro. Entretanto, o CDC recomenda que as mulheres grávidas com história pregressa de parto prematuro e vaginose bacteriana assintomática sejam avaliadas para tratamento.

► Tratamento

O tratamento deve ser iniciado para proporcionar alívio sintomático. As gestantes que são de alto risco para trabalho de parto prematuro podem beneficiar-se do tratamento. Recomenda-se o tratamento para grupos de baixo risco durante a gravidez se a paciente estiver infectada e sintomática. Por fim, as pacientes que também podem se beneficiar do tratamento são portadoras assintomáticas antes de cirurgia pélvica/abdominal.

1. Esquemas recomendados — pode-se escolher um dos seguintes esquemas:

1. Metronidazol, 500 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 7 dias
2. Metronidazol, gel a 0,75%, 1 aplicador cheio (5 g) por via intravaginal, uma vez ao dia, durante 5 dias
3. Clindamicina, creme a 2%, 1 aplicador cheio (5 g) por via intravaginal ao deitar, durante 7 dias

2. Esquemas alternativos — pode-se escolher um dos seguintes esquemas:

1. Tinidazol, 2 g por via oral, uma vez ao dia, durante 2 dias
2. Tinidazol, 1 g por via oral, uma vez ao dia, durante 5 dias
3. Clindamicina, 300 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 7 dias
4. Clindamicina, óvulos de 100 mg por via intravaginal, uma vez ao deitar, durante 3 dias

Durante a gravidez, o tratamento oral é preferido aos agentes tópicos, devido à possibilidade de infecção subclínica do trato genital superior.

3. Esquemas recomendados durante a gravidez — pode-se escolher um dos seguintes esquemas:

1. Metronidazol, 500 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 7 dias
2. Metronidazol, 250 mg por via oral, 3 vezes ao dia, durante 7 dias
3. Clindamicina, 300 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 7 dias

► Prognóstico

Trinta por cento das pacientes com resposta inicial ao tratamento irá apresentar sintomas recorrentes dentro de 3 meses, e mais de 50% irão sofrer recidiva em 12 meses. Se uma paciente tiver múltiplas recidivas, a terapia supressora pode ser benéfica.

TRICOMONÍASE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Infecção comum causada pelo protozoário flagelado, *Trichomonas vaginalis*
- Secreção vaginal purulenta, fétida e fina
- Diagnóstico por preparação a fresco, testes realizados junto à paciente (*point-of-care*) ou cultura
- Alta taxa de reinfeção

► Patogênese

A tricomoníase é causada pelo protozoário flagelado do *Trichomonas vaginalis*. É comum, sendo responsável por até 35% dos casos de vaginite em pacientes sintomáticas, e deve ser considerada em todas as mulheres que apresentam corrimento vaginal. É praticamente sempre sexualmente transmitida, embora seja em geral transitória e autolimitada em parceiros masculinos. Acredita-se que o período de incubação seja de 4-28 dias.

► Prevenção

O uso de preservativos, a limitação do número de parceiros sexuais e, possivelmente, uma higiene vulvar adequada reduzem o risco de adquirir tricomoníase. Os parceiros sexuais de pacientes com *T. vaginalis* devem ser tratados, e as pacientes devem abster-se de relações sexuais até que ambos os parceiros estejam tratados e assintomáticos.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas consistem em secreção purulenta, fétida e fina (70% dos casos) com queimação associada, prurido, disúria, polaciúria e dispareunia. Pode ocorrer sangramento após o coito. A uretra também está infectada na maioria das mulheres. A secreção esverdeada, espumosa e fétida classicamente descrita é encontrada em menos de 10% das mulheres sintomáticas. Entretanto, muitas mulheres são assintomáticas.

Com frequência, o exame físico revela eritema da vulva e da mucosa vaginal, com secreção amarelo esverdeada. Em 2% dos casos, podem-se observar hemorragias pontilhadas na cérvice "manchas vermelhas".

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de tricomoníase vaginal é habitualmente estabelecido a partir da microscopia imediata de preparação a fresco das secreções vaginais. Todavia, a sua sensibilidade é de apenas 60-70%.

Existem testes para tricomoníase realizados junto à paciente (*point-of-care*), aprovados pela FDA, que incluem o OSOM *Trichomonas* Rapid Test, uma tecnologia de fita reagente de fluxo capilar imunocromatográfica, e o Affirm VP III, um teste com sonda de ácido nucleico que avalia a presença de *T. vaginalis*, *G. vaginalis* e *Candida albicans*.

A cultura em meio *Diamond* é outro método de diagnóstico sensível e altamente específico. Entre as mulheres com suspeita de tricomoníase, sem confirmação por microscopia, as secreções vaginais podem ser cultivadas para *T. vaginalis*.

► Diagnóstico diferencial

A vaginose bacteriana, a vaginite atrófica e a vaginite inflamatória descamativa devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da tricomoníase.

► Complicações

A tricomoníase constitui um fator de risco para o desenvolvimento de celulite pós-histerectomia, infertilidade tubária e

neoplasia cervical. Durante a gravidez, está associada à ruptura prematura das membranas e parto prematuro.

► Tratamento

1. Esquemas recomendados — pode-se escolher um dos seguintes esquemas:

1. Metronidazol, 2 g por via oral, em dose única
2. Tinidazol, 2 g por via oral, em dose única

2. Esquema alternativo — metronidazol, 500 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 7 dias.

► Prognóstico

Os esquemas de metronidazol recomendados levam à cura em 90-95% dos casos. Entretanto, existe uma alta taxa de reinfeção (aproximadamente 17% nos primeiros 3 meses); por esse motivo, pode-se considerar o rastreamento repetido das pacientes 3 meses após o tratamento.

URETRITE E CERVICITE

GONORREIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

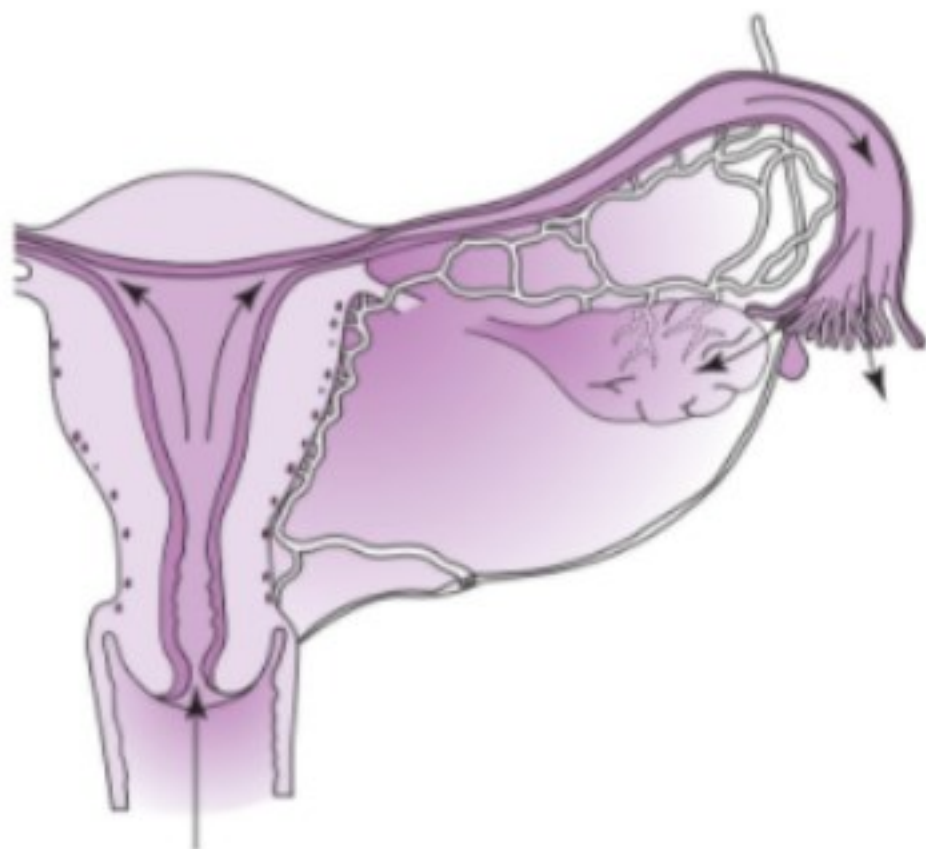
- Pode ser assintomática
- Secreção vaginal purulenta
- Polaciúria e disúria
- Diagnóstico estabelecido pela coloração de Gram, cultura em meios seletivos ou testes de amplificação de ácido nucleico
- Pode evoluir para a infecção pélvica ou infecção disseminada

► Patogênese

Neisseria gonorrhoeae é um diplococo gram-negativo, que pode ser isolado da uretra, colo do útero, canal anal ou faringe. Os epitélios colunar e de transição do trato geniturinário constituem os principais locais de invasão. O microrganismo pode penetrar no trato reprodutivo superior (Fig. 43-4), causando salpingite com suas complicações associadas. Anualmente, ocorrem cerca de 700.000 novos casos. Após exposição a um parceiro infectado, 20-50% dos homens e 60-90% das mulheres adquirem a infecção. Sem tratamento, 10-17% das mulheres com gonorreia desenvolvem infecção pélvica. O período de incubação é de 3-5 dias. A gonorreia é uma doença notificável.

► Prevenção

A gonorreia é uma doença notificável, que só pode ser controlada pela detecção e tratamento dos portadores assintomáticos e seus parceiros sexuais. Todas as populações de alto risco devem ser submetidas a rastreamento com culturas de urina, incluindo todas as mulheres sexualmente ativas com 25 anos de idade ou



▲ **Figura 43-4** Disseminação intra-abdominal da gonorreia e de outras bactérias patogênicas.

menos. O uso de preservativos protege contra a gonorreia. Os parceiros sexuais de pacientes com infecção por *N. gonorrhoeae*, cujo último contato sexual com a paciente foi dentro de 60 dias antes do aparecimento dos sintomas ou do diagnóstico da infecção, devem ser avaliados e tratados para infecções por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Se a última relação sexual de uma paciente foi maior que 60 dias antes do aparecimento dos sintomas ou do estabelecimento do diagnóstico, seu parceiro sexual mais recente deve ser tratado. As pacientes devem ser instruídas a se abster de relações sexuais até a conclusão do tratamento e até que seus parceiros sexuais não tenham mais sintomas.

Para a prevenção da oftalmia neonatal, todos os recém-nascidos devem ser tratados com pomada oftálmica de eritromicina a 0,5%, uma única aplicação a cada olho pouco depois do parto.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Muitas mulheres com gonorreia são assintomáticas. Quando surgem sintomas, eles geralmente estão localizados no trato geniturinário inferior e consistem em secreção vaginal, polaciúria ou disúria e desconforto retal. A vulva, a vagina, o colo do útero e a uretra podem estar inflamados e podem apresentar prurido ou ardência. A ocorrência de edema unilateral na região infero-lateral do introito vaginal sugere comprometimento do ducto e da glândula de Bartholin. Raramente, ocorrem prurido, dor, corrimento e sangramento anais. Em raros casos, verifica-se a ocorrência de faringite e tonsilite agudas. Pode ocorrer conjuntivite que, nos adultos, é habitualmente devida à autoinoculação. A oftalmia neonatal pode resultar da passagem pelo canal do parto infectado.

Algumas pacientes assintomáticas podem desenvolver infecção sistêmica. Pode-se verificar uma tríade de poliartralgia, tenossinovite e dermatite, ou pode ocorrer artrite purulenta sem dermatite. Pode ocorrer septicemia no primeiro contexto clínico, e obtém-se a cultura de *N. gonorrhoeae* do aspirado articular no último contexto. Foi descrita a ocorrência de endocardite e meningite.

A invasão gonocócica das membranas não queratinizadas em meninas pré-puberais provoca vulvovaginite grave. O sinal

típico consiste em secreção vaginal purulenta com disúria. As mucosas genitais estão eritematosas e edemaciadas. Em geral, a infecção é introduzida por adultos, e, nesses casos, o médico deve considerar a possibilidade de abuso sexual.

B. Achados laboratoriais

Pode-se estabelecer um diagnóstico presuntivo de gonorreia com base no exame do esfregaço corado; todavia, a confirmação exige uma identificação positiva em meios seletivos. As secreções são examinadas sob imersão em óleo para identificação presuntiva. Os diplococos gram-negativos que são oxidase-positivos e isolados de meios seletivos de cultura (Thayer-Martin) habitualmente indicam *N. gonorrhoeae*. Todavia, esse teste não é totalmente sensível, de modo que não é possível excluir por completo uma infecção se o resultado for negativo. O diagnóstico específico de infecção por *N. gonorrhoeae* pode ser estabelecido pelo exame de amostras endocervicais, vaginais ou de urina. Dispõe-se também de cultura, testes de hibridização de ácido nucleico e teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) para a detecção de infecção geniturinária por *N. gonorrhoeae*.

Como os testes que não incluem culturas não podem fornecer resultados de sensibilidade a agentes antimicrobianos, nos casos de falha suspeita ou documentada do tratamento, o médico deve efetuar uma cultura e um teste de sensibilidade a antimicrobianos.

► Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial, deve-se considerar a possibilidade de infecção por clamídias, infecção do trato urinário e doença inflamatória pélvica.

► Complicações

A principal complicação é a salpingite, que pode resultar em cicatrizes tubárias, infertilidade e risco aumentado de gestações ectópicas. A *N. gonorrhoeae* pode ser isolada do colo do útero em cerca de 50% das mulheres com salpingite. Essas complicações também podem ocorrer em portadoras assintomáticas. Em algumas áreas geográficas, surgiram cepas resistentes de *N. gonorrhoeae*; por conseguinte, as culturas de acompanhamento são essenciais nessas circunstâncias.

► Tratamento

As pacientes com diagnóstico de gonorreia não complicada, que são tratadas com qualquer um dos esquemas recomendados ou alternativos, não necessitam de teste para confirmar a cura. É de suma importância instruir a paciente a se abster de relações sexuais durante sete dias após o início do tratamento.

O tratamento duplo para cobrir infecções por clamídias contribuiu enormemente para o declínio da prevalência das infecções por clamídias. Por esse motivo, se não for possível descartar a possibilidade de infecção por clamídias, os esquemas descritos a seguir devem ser administrados com doxiciclina (para pacientes não grávidas) ou azitromicina.

Hoje, a gonorreia resistente às quinolonas está disseminada nos EUA, bem como em muitas outras regiões. Por esse motivo, as quinolonas não são mais recomendadas para o tratamento da gonorreia.

A. Infecções não complicadas

1. Esquemas recomendados

- Ceftriaxona, 250 mg IM em dose única, **ou**
- Cefixima, 400 mg por via oral, em dose única, **mais**
- Azitromicina, 1 g por via oral, em dose única, **ou**
- Doxiciclina, 100 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 7 dias (para proteção de *C. trachomatis*)

B. Doença inflamatória pélvica

Ver Doença inflamatória pélvica.

C. Infecções disseminadas

As pacientes com infecção gonocócica disseminada devem ser hospitalizadas. Deve-se investigar a presença de sinais de endocardite ou meningite, e a paciente deve ser rigorosamente monitorada.

1. Esquema recomendado — ceftriaxona, 1 g IM ou IV, a cada 24 horas.

2. Esquemas alternativos — pode-se escolher um dos seguintes esquemas:

1. Cefotaxima, 1 g IV, a cada 8 horas
2. Ceftizoxima, 1 g IV, a cada 8 horas

Todos esses esquemas devem ser continuados por 24-48 horas, após a ocorrência de melhora, quando então o tratamento pode ser modificado para o uso de cefixima, 400 mg por via oral, duas vezes ao dia, para completar pelo menos uma semana de terapia antimicrobiana. Não foi relatada nenhuma falha do tratamento com esses esquemas recomendados.

D. Alergia à β -lactamase

Ocorrem reações às cefalosporinas de primeira geração em apenas 5-10% das pacientes com história de alergia à penicilina. Essas reações ocorrem com menos frequência com o uso das cefalosporinas de terceira geração. Em pacientes com história de alergia à penicilina, o uso de cefalosporinas está contraindicado apenas para aquelas com história de reação grave à penicilina (p. ex., anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica).

Como os dados relativos aos esquemas alternativos para tratamento da gonorreia em pessoas que apresentam alergia grave às cefalosporinas são limitados, o tratamento desses indivíduos deve ser efetuado com o parecer de um especialista em doenças infecciosas. A azitromicina, em uma dose de 2 g por via oral, é efetiva contra a infecção gonocócica não complicada; todavia, devido ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana aos macrolídeos, seu uso deve ser limitado. A dessensibilização às cefalosporinas é possível, porém é impraticável na maioria das situações clínicas.

► Prognóstico

O prognóstico é excelente para pacientes com gonorreia que recebem tratamento imediato, embora possa ocorrer infertilidade, mesmo depois de um único episódio.

CLAMÍDIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Cervicite mucopurulenta
- Salpingite
- Síndrome uretral
- Pode evoluir para a doença inflamatória pélvica
- Pode causar infecção em recém-nascidos de mães infectadas

► Patogênese

A infecção por *Chlamydia trachomatis* é a doença infecciosa mais comumente notificada nos EUA, sendo a sua maior prevalência encontrada em pessoas com ≤ 25 anos de idade. O maior número de parceiros sexuais e o nível socioeconômico mais baixo também estão associados a uma taxa aumentada de infecção por *Chlamydia*.

As clamídias são microrganismos intracelulares obrigatórios, cuja parede celular se assemelha àquela das bactérias gram-negativas. Esses microrganismos são classificados como bactérias e contêm tanto DNA quanto RNA. Dividem-se por fissão binária; todavia, à semelhança dos vírus, crescem no meio intracelular. Com a exceção dos sorotipos L, as clamídias atacam apenas as células do epitélio colunar, sem invasão dos tecidos profundos. As infecções por *C. trachomatis* estão associadas a muitas sequelas adversas, devido a alterações inflamatórias crônicas, bem como à fibrose. A infecção por *Chlamydia* é uma doença notificável.

► Prevenção

Muitas pacientes que apresentam infecção por *C. trachomatis* são assintomáticas. Por conseguinte, o rastreamento com tratamento subsequente da infecção constitui a base da prevenção, assim como o uso de preservativos. O CDC recomenda rastreamento anual de mulheres sexualmente ativas com ≤ 25 anos de idade e mulheres de mais idade com fatores de risco (p. ex., parceiros sexuais novos ou múltiplos).

As pacientes com teste positivo para clamídias devem ser instruídas a encaminhar seus parceiros sexuais para avaliação, exames e tratamento caso tenham tido contato sexual com a paciente nos 60 dias que precederam o início dos sintomas ou o diagnóstico de infecção por clamídias da paciente. Além disso, o parceiro sexual mais recente deve ser avaliado e tratado, mesmo quando o último contato sexual foi superior a 60 dias antes do aparecimento dos sintomas ou do estabelecimento do diagnóstico.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As mulheres com infecção por clamídias são frequentemente assintomáticas. As mulheres com infecção cervical podem apresentar secreção mucopurulenta com inflamação cervical hipertrófica. A salpingite pode causar dor pélvica, ou pode ser assintomática.

B. Achados laboratoriais

A infecção por *C. trachomatis* pode ser diagnosticada pelo exame de urina ou pela coleta de amostras da endocérvice ou da vagina.

As infecções retais ou orais por *C. trachomatis* em pessoas que praticam sexo anal receptivo ou sexo oral podem ser diagnosticadas pela obtenção de *swab* dessas áreas. Para a detecção de *C. trachomatis*, dispõe-se de NAAT, cultura celular, imunofluorescência direta, imunoensaio enzimático e testes de hibridização de ácido nucleico. Os NAATs constituem o teste mais sensível para amostras de endocérvice e também foram aprovados pela FDA para uso em amostras de urina. Alguns NAATs foram aprovados pela FDA para *swabs* vaginais. A maioria dos testes não tem aprovação da FDA para uso em amostras orofaríngeas ou retais, embora se tenha constatado que os NAATs apresentam melhor sensibilidade e especificidade em comparação com a cultura.

▶ Diagnóstico diferencial

A cervicite mucopurulenta é frequentemente causada por *N. gonorrhoeae*, e devem-se efetuar culturas seletivas para esse microrganismo.

▶ Complicações

As sequelas adversas da infecção por clamídias resultam do comprometimento do trato genital superior. A salpingite e a doença inflamatória pélvica podem levar à infertilidade, devido à obstrução tubária e gravidez ectópica. Em certas ocasiões, pacientes com infecção por clamídias desenvolvem peri-hepatite (também conhecida como síndrome de Fitz-Hugh Curtis), uma inflamação da cápsula hepática e das superfícies peritoneais adjacentes. Podem-se observar aderências nessa área, que lembram as “cordas de um violino”. A peri-hepatite é observada mais comumente na doença inflamatória pélvica. A patogênese dessa entidade não está totalmente elucidada, mas pode envolver a extensão direta de material infectado proveniente da escavação retrouterina através do peritônio e/ou linfáticos ou um mecanismo imunologicamente mediado.

Deve-se suspeitar de peri-hepatite em pessoas com dor no quadrante superior direito ou dor pleurítica, no contexto clínico de infecção do trato genital inferior. Tipicamente, não há alterações das enzimas hepáticas associadas. O tratamento é de suporte, habitualmente com anti-inflamatórios não esteroides.

As gestantes com infecção cervical por clamídias podem transmitir a infecção ao recém-nascido, e até 50% dos lactentes nascidos dessas gestantes irão desenvolver conjuntivite. Em 10% dos casos, ocorre pneumonite indolente por clamídias em lactentes com 2-3 meses de idade. Esse patógeno também pode causar otite média no recém-nascido.

A infecção por clamídias durante a gravidez constitui um fator de risco para parto prematuro e infecções puerperais, sobretudo quando aguda. Foi aventada a hipótese de que a cervicite assintomática predispõe à amnionite leve. Esse evento ativa a fosfolipase A a liberar prostaglandinas, que causam contrações uterinas, podendo resultar em trabalho de parto prematuro. A infecção por clamídias está associada a taxas mais elevadas de endometrite no puerpério imediato, bem como à infecção tardia por *Chlamydia*, que pode se manifestar várias semanas depois do parto.

▶ Tratamento

O tratamento farmacológico duplo combinado para proteção de *N. gonorrhoeae* é apropriado, devido às elevadas taxas de coinfeção.

A. Esquemas recomendados

- Azitromicina, 1 g por via oral, em dose única, **ou**
- Doxiciclina, 100 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 7 dias, **mais**
- Ceftriaxona, 250 mg IM, em dose única, **ou**
- Cefixima, 400 mg por via oral, em dose única (para proteção de *N. gonorrhoeae*)

B. Esquemas alternativos

Pode-se escolher um dos seguintes esquemas:

1. Eritromicina base, 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia, durante 7 dias
2. Etilsuccinato de eritromicina, 800 mg por via oral, 4 vezes ao dia, durante 7 dias
3. Levofloxacino, 500 mg por via oral, uma vez ao dia, durante 7 dias
4. Ofloxacino, 300 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 7 dias

Na gravidez, a amoxicilina, 500 mg por via oral, 3 vezes ao dia, durante 7 dias, constitui o esquema alternativo recomendado para a azitromicina. O levofloxacino e o ofloxacino não devem ser utilizados em pacientes grávidas.

Exceto durante a gravidez, não se aconselha um teste de cura (repetir o teste 3-4 semanas após a conclusão do tratamento) para pessoas tratadas com os esquemas recomendados ou alternativos, a não ser que se tenha dúvida quanto à adesão terapêutica da paciente, os sintomas persistam ou tenha suspeita de reinfeção. Todavia, a paciente deve ser submetida a novo rastreamento aproximadamente 3 meses após o tratamento ou, se isso não for possível, sempre que a pessoa procure assistência médica no decorrer de 12 meses após o tratamento inicial.

▶ Prognóstico

O tratamento das infecções por clamídias é habitualmente efetivo; todavia, pode ocorrer reinfeção, particularmente se os parceiros sexuais não forem adequadamente tratados. As sequelas em longo prazo são discutidas nas Complicações e estão relacionadas com a formação de tecido cicatricial pós-inflamatório.

INFECÇÕES HEMATOGÊNICAS

HEPATITE B



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Causada pelo vírus da hepatite B (HBV)
- ▶ A doença aguda é frequentemente assintomática
- ▶ Pode levar ao estado de portador crônico — provavelmente quando adquirida no início da vida
- ▶ O tratamento da doença aguda é de suporte
- ▶ Dispõe-se de vacinação
- ▶ A imunoglobulina anti-hepatite B está indicada para profilaxia após exposição, juntamente com vacinação

► Patogênese

A hepatite B é causada por infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), um hepadnavírus. O período de incubação é de 6 semanas a 6 meses. A concentração de HBV é maior no sangue, e são encontradas concentrações mais baixas em outros fluidos corporais, como exsudatos de feridas, sêmen, secreção vaginal e saliva. O HBV é mais infeccioso e relativamente mais estável no ambiente do que outros patógenos transmitidos por via hematogênica, como o vírus da hepatite C (HCV) e o HIV.

O HBV é transmitido por exposição percutânea ou das mucosas ao sangue ou a fluidos corporais contendo sangue. Os principais fatores de risco associados à infecção entre adolescentes e adultos incluem relações sexuais não protegidas com um parceiro infectado, história de outras DSTs e uso ilegal de drogas injetáveis. O HBV é uma doença notificável.

► Prevenção

Dispõe-se de dois produtos para a prevenção da hepatite B: a imunoglobulina contra a hepatite B (HBIG) e a vacina contra a hepatite B. A HBIG proporciona uma proteção temporária (3-6 meses) contra a infecção pelo HBV e é tipicamente usada como profilaxia após exposição, seja como adjuvante da vacinação contra a hepatite B em indivíduos previamente não vacinados, ou isoladamente em pessoas que não responderam à vacinação. A HBIG é preparada a partir de plasma contendo altas concentrações de anti-HBs. A dose recomendada de HBIG é de 0,06 mL/kg.

A vacina contra a hepatite B contém antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) produzido por tecnologia de DNA recombinante e proporciona proteção contra a infecção pelo HBV quando usada como vacinação pré e pós-exposição. Existem múltiplas vacinas disponíveis, que apresentam diferentes esquemas de administração, dependendo do produto específico. Todos esses produtos incluem uma série de múltiplas doses ao longo de um período de tempo variável, e o esquema selecionado depende da disponibilidade local e da idade da paciente. A vacina deve ser administrada por via IM no músculo deltoide e pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas.

A prevenção da infecção perinatal pode ser obtida através do rastreamento de rotina de todas as gestantes para HBsAg e imunoprofilaxia (com HBIG e vacina contra a hepatite B) dos lactentes nascidos de mães HBsAg-positivas ou cujo estado de HBsAg não é conhecido. A prevenção na infância e na adolescência pode ser obtida por vacinação de rotina dos lactentes e vacinação de crianças e adolescentes até os 18 anos previamente não vacinados. É preciso também vacinar os adultos previamente não vacinados, porém com risco aumentado de HBV, como profissionais da área de saúde, prostitutas, homens homossexuais, indivíduos em instituições corretivas, usuários de drogas intravenosas ou contatos domiciliares de portadores do HBV. Recomenda-se a vacina contra a hepatite B para todos os adolescentes não vacinados, adultos não vacinados com risco de infecção pelo HBV e todos os adultos que procuram proteção contra a infecção pelo HBV. A vacina contra a hepatite B deve ser oferecida a todas as pessoas não vacinadas que procuram clínicas de DST ou que procuram tratamento para DST em outras situações. Essa vacina pode ser administrada durante a gravidez, se necessário.

As pessoas não vacinadas ou aquelas que não responderam a uma série completa de vacinas contra a hepatite B devem receber tanto a HBIG quanto a vacina contra a hepatite B o mais rápido possível (de preferência ≤ 24 horas) após a menor exposição identificável a sangue ou fluidos corporais contendo sangue de uma fonte HBsAg-positiva. A vacina contra a hepatite B deve ser administrada simultaneamente com HBIG em local diferente, e deve-se completar a série de vacinas utilizando as doses e o calendário apropriados para a idade. As pessoas expostas que estão em processo de vacinação, mas que não completaram a série de vacinas, devem receber HBIG e completar a série. As pessoas expostas que responderam à vacinação são consideradas protegidas.

Os pacientes portadores crônicos de HBV devem ser aconselhados a ter os contatos domiciliares e parceiros sexuais imunizados, a utilizar preservativos nas relações sexuais e a proteger cortes e lesões cutâneas para evitar a transmissão a outras pessoas.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Cerca de 70% das pacientes com hepatite B aguda são assintomáticas, enquanto o restante apresenta icterícia. Raramente, as pacientes desenvolvem insuficiência hepática fulminante.

Pode ocorrer uma síndrome semelhante à doença do soro durante o período prodromico, seguida de sintomas constitucionais, anorexia, náuseas, icterícia e desconforto no quadrante superior direito. Os sintomas e a icterícia desaparecem geralmente depois de 1 a 3 meses, porém algumas pacientes têm fadiga prolongada, mesmo após normalização dos níveis séricos de aminotransferases.

Em geral, as pacientes com hepatite B crônica são assintomáticas, a não ser que desenvolvam cirrose significativa ou manifestações extra-hepáticas. As pacientes podem se queixar de sintomas inespecíficos, como fadiga. O exame físico pode ser normal, ou podem-se observar estigmas de doença hepática crônica ou cirrose descompensada.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de infecção aguda ou crônica pelo HBV é estabelecido por sorologia. Devido à presença do HBsAg na infecção tanto aguda quanto crônica, a detecção do anticorpo IgM contra o antígeno do cerne da hepatite B (IgM anti-HBc) é diagnóstica de infecção aguda ou recentemente adquirida por HBV. O anticorpo dirigido contra o HBsAg (anti-HBs) é produzido após resolução da infecção e constitui o único anticorpo marcador anti-HBV presente após a vacinação. A presença de HBsAg e anti-HBc total, com teste negativo para IgM anti-HBc, indica infecção crônica pelo HBV. A presença de anti-HBc isoladamente pode indicar um resultado falso-positivo ou uma infecção aguda, ou resolvida ou crônica.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da hepatite B é amplo e inclui qualquer outra causa de hepatite, como outras causas infecciosas, causas genéticas de doença hepática, hepatite alcoólica, hepatite autoimune e medicações.

► Complicações

A complicação mais grave, embora rara, consiste em insuficiência hepática aguda e morte, que ocorre em 1% dos casos notificados. O estado de portador crônico do HBV também representa uma complicação potencial da infecção aguda. O risco de infecção crônica está inversamente relacionado com a idade por ocasião da aquisição da infecção; cerca de 90% dos lactentes infectados e 30% das crianças infectadas com menos de 5 anos de idade tornam-se cronicamente infectados, em comparação com 2-6% dos indivíduos que adquirem infecção quando adultos. Entre as pessoas com infecção crônica pelo HBV, o risco de morte prematura por cirrose ou carcinoma hepatocelular é de 15-25%.

► Tratamento

O tratamento da infecção aguda por HBV é de suporte. No momento atual, não se dispõe de nenhum agente antiviral específico efetivo.

As pacientes que apresentam infecção crônica pelo HBV devem ser tratadas por médicos com conhecimentos específicos em doença hepática crônica. Para o tratamento da infecção crônica pelo HBV, podem ser utilizados os seguintes agentes: interferon, lamivudina, adefovir, dipivoxila, telbivudina e entecavir.

► Prognóstico

A hepatite B aguda é habitualmente uma condição autolimitada, e, se a paciente acometida não se tornar portadora crônica, espera-se uma recuperação completa na maioria dos casos. O estado de portador crônico está associado às complicações potenciais anteriormente descritas.

HEPATITE C



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Causada pelo vírus da hepatite C (HCV), um RNA vírus
- Principalmente transmitida por via parenteral; em raros casos, sexualmente transmitida
- Até 85% das pacientes acometidas tornam-se portadoras crônicas; destas, até 70% irão desenvolver doença hepática crônica
- Não existe nenhuma vacina efetiva
- Não existe nenhum tratamento efetivo para a doença aguda
- A infecção crônica pelo HCV pode ser tratada com terapia combinada com interferon peguilado e ribavirina

► Patogênese

A hepatite C é causada pelo vírus da hepatite C (HCV), um pequeno RNA vírus de fita simples. O RNA do HCV pode ser detectado no sangue dentro de 1-3 semanas após a exposição,

e anticorpos dirigidos contra o HCV (anti-HCV) podem ser detectados no sangue com apenas 8-9 semanas após a exposição. À semelhança da hepatite B, a hepatite C pode se manifestar como doença aguda ou crônica e constitui a infecção crônica transmitida por via hematogênica mais comum nos EUA, com aproximadamente 3,2 milhões de indivíduos acometidos.

O HCV é transmitido por meio de exposição parenteral ao sangue contaminado, habitualmente com o uso de drogas injetáveis e, em menor grau, por meio de exposição em ambientes médico, em consequência de práticas inadequadas de controle de infecção. A transmissão raramente ocorre após um indivíduo receber sangue, tecidos e órgãos de doadores infectados pelo HCV, que não foram identificados durante rastreamentos de rotina, cuja realização se tornou obrigatória nos EUA, desde 1992. As exposições ocupacionais e perinatais também podem resultar em transmissão do HCV.

A transmissão sexual do HCV é considerada de ocorrência rara, embora seja observada, particularmente entre pessoas infectadas pelo HIV. Em 10% das pacientes com infecção aguda pelo HCV, existe um relato de contato com parceiro sexual infectado pelo HCV como único fator de risco para a infecção. A infecção pelo HCV é uma doença notificável.

► Prevenção

Não se dispõe de nenhuma vacina contra a hepatite C, e a profilaxia com imunoglobulina não é efetiva na prevenção da infecção pelo HCV após exposição. Por conseguinte, as medidas de prevenção visam reduzir a transmissão e também reduzir a doença hepática crônica em pessoas infectadas pelo HCV por meio de sua identificação e manejo clínico e tratamento antiviral, quando indicado.

Embora a transmissão sexual ocorra raramente, aconselha-se, mesmo assim, o uso de preservativos. O rastreamento de pacientes que correm risco de HCV constitui a conduta fundamental para reduzir a transmissão. Às pacientes que procuram clínicas de DST ou que estão em estabelecimentos prisionais devem ser oferecidas o rastreamento para o HCV. Todas as pacientes com infecção pelo HIV também devem ser rastreadas. Outros fatores de risco para os quais se recomenda a realização de um teste para HCV incluem transfusão prévia de sangue ou transplante de órgão sólido antes de julho de 1992; transfusão prévia de concentrados de fatores de coagulação produzidos antes de 1987, diálise prolongada e sinais e sintomas de doença hepática.

Para reduzir o risco de transmissão a outras pessoas, os indivíduos HCV-positivos devem ser aconselhados a não doar sangue, nem órgãos ou sêmen, a não compartilhar qualquer objeto de uso pessoal que possa ter sangue (p. ex., escova de dente e lâmina de barbear) e a cobrir cortes e úlceras.

As mulheres HCV-positivas não precisam evitar a gravidez ou a amamentação. Entretanto, devem ser advertidas de que aproximadamente 6 em cada 100 lactentes nascidos de mulheres infectadas pelo HCV tornam-se infectados. Essa infecção ocorre predominantemente durante o parto ou próximo a ele, e nenhum tratamento ou método de parto demonstrou reduzir esse risco. O risco aumenta com a presença de viremia do HCV materna por ocasião do parto e também é maior se a mulher tiver coinfeção pelo HIV. Não foi constatada a transmissão do HCV pelo leite

materno, embora mães HCV-positivas devam considerar abster-se de amamentar se houver rachadura ou sangramento dos mamilos. Os lactentes nascidos de mães HCV-positivas devem ser testados para a infecção pelo HCV e, se forem positivos, devem ser avaliados para a presença de doença hepática crônica.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As pacientes com infecção recente pelo HCV tipicamente são assintomáticas ou apresentam doença clínica leve. Em consequência, na maioria dos casos, as pessoas infectadas não têm conhecimento de sua infecção, visto que se sentem bem; por conseguinte, atuam como fonte de transmissão para outras pessoas, além de, durante décadas, correrem risco de doença hepática crônica e outras doenças crônicas relacionadas com o HCV.

B. Achados laboratoriais

Recomenda-se a pesquisa de anticorpos contra o HCV (anti-HCV) para rastreamento de pessoas assintomáticas, com base nos fatores de risco ou em uma exposição reconhecida. Dispõe-se, no comércio, de múltiplos testes aprovados pela FDA. O teste com PCR para ácido nucleico para a detecção do RNA do HCV é necessário para confirmar o diagnóstico de infecção atual pelo HCV em uma paciente com anticorpos anti-HCV. A presença de níveis elevados de ALT é sugestiva de doença hepática crônica.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da hepatite C é amplo e inclui qualquer outra causa de hepatite, como outras causas infecciosas, causas genéticas de doença hepática, hepatite alcoólica, hepatite autoimune e medicações.

► Complicações

Verifica-se o desenvolvimento de infecção crônica pelo HCV em até 85% das pessoas infectadas pelo vírus, e, destes, até 70% irão desenvolver evidências de doença hepática ativa.

► Tratamento

As pacientes anti-HCV positivas devem ser avaliadas quanto à presença de infecção ativa, presença ou desenvolvimento de doença hepática crônica e possível tratamento.

A terapia combinada com interferon peguilado e ribavirina constitui o tratamento de escolha para pacientes com hepatite C crônica. Convém consultar especialistas em gastroenterologia ou doenças infecciosas que estão familiarizados com as opções mais atuais de tratamento para o HCV.

► Prognóstico

Ocorre cirrose em até 50% das pacientes com infecção crônica. Em pacientes com cirrose, existe um risco de descompensação hepática subsequente, bem como de carcinoma hepatocelular, cujo risco é de até 3% por ano. Pode ocorrer morte em consequência dessas complicações.

INFECÇÃO PELO HIV E SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

Infecção assintomática

- Anticorpo, antígeno ou ácido ribonucleico do HIV ou cultura
- Síndrome semelhante à mononucleose, com perda de peso, febre e sudorese noturna
- Linfadenopatia
- Faringite
- Exantema maculopapular eritematoso
- Linfadenopatia extragenital

Síndrome de imunodeficiência adquirida (aids)

- Infecções oportunistas
- Dificuldades cognitivas ou depressão
- Sarcoma de Kaposi
- Contagens de células CD4 abaixo de 200
- Neoplasia cervical

► Patogênese

A infecção pelo HIV representa um espectro de doença, que começa com uma breve síndrome viral aguda que tipicamente passa para uma doença crônica e clinicamente latente. Sem tratamento, essa doença acaba evoluindo para uma doença por imunodeficiência sintomática e potencialmente fatal, conhecida como aids. Em pacientes sem tratamento, o tempo decorrido entre a infecção inicial pelo HIV e o desenvolvimento da aids varia amplamente de alguns meses a muitos anos, com tempo mediano estimado de aproximadamente 11 anos.

O HIV é um retrovírus de RNA de fita simples, que se liga ao receptor CD4 da célula-alvo e se integra ao genoma do hospedeiro. Ocorre replicação durante todos os estágios da infecção. Isso causa depleção progressiva dos linfócitos CD4, que são essenciais para a manutenção da função imunológica efetiva. Quando a contagem de células CD4 cai abaixo de 200 células/ μ L, os pacientes correm alto risco de infecções oportunistas potencialmente fatais que definem a aids. Sem tratamento, praticamente todas as pessoas infectadas pelo HIV morrem de aids.

A infecção pelo HIV pode ser adquirida por contato sexual, exposição parenteral ao sangue ou fluidos corporais ou transmissão de uma mulher infectada ao feto ou lactente. O risco de transmissão sexual é maior para as parceiras sexuais de homens com aids. Outros fatores que aumentam o risco de aquisição heterossexual da infecção pelo HIV são o número de exposições a parceiros sexuais de alto risco, coito anal receptivo e infecção com outras DSTs, como sífilis, herpes genital, cancroide e condiloma acuminado. O motivo desses achados deve-se à elevada concentração do HIV no sêmen e ao fato de que o coito provoca

mais soluções de continuidade na mucosa do introito do que na pele do pênis. Essas soluções de continuidade na mucosa, à semelhança das que ocorrem com o coito anal receptivo, aumentam a probabilidade de adquirir o HIV por meio do contato sexual. De modo semelhante, a presença de doença ulcerativa genital também aumenta o risco de infecção.

Mais de 80% dos casos de aids em mulheres ocorrem em idade reprodutiva, de modo que a transmissão heterossexual e a transmissão perinatal são objeto de muita preocupação. Os grupos minoritários estão desproporcionalmente representados nos casos notificados de aids. Nos EUA, a maioria dos casos deve-se ao HIV-1, enquanto a prevalência do HIV-2 é muito baixa. O HIV-2 é endêmico em partes da África Ocidental e tem sido notificado cada vez mais em Angola, Moçambique, Portugal e França. A aids é uma doença notificável.

► Prevenção

A prevenção primária baseia-se no uso de preservativo para as relações sexuais, em evitar o compartilhamento de agulhas com usuários de drogas, nas precauções universais em ocupações nas quais existe a possibilidade de exposição ao sangue ou a fluidos corporais (i.e., profissionais de saúde) e em cuidados pré-natais adequados para mulheres grávidas infectadas pelo HIV. Neste último grupo, a terapia antirretroviral durante a gravidez, além da terapia antirretroviral intravenosa no periparto, a cesariana em casos selecionados e evitar a amamentação podem diminuir significativamente o risco de transmissão vertical. No terceiro mundo, a amamentação é ainda recomendada para essas mulheres, devido aos riscos associados à água contaminada usada nos leites artificiais.

As diretrizes para prevenção secundária de pacientes soropositivas consistem em evitar doar sangue, plasma, órgãos ou tecidos e em manter uma relação sexual mutuamente monogâmica, com uso de preservativo em todas as atividades sexuais. A circuncisão diminui a transmissão do HIV e é recomendada em áreas com alta prevalência de infecção pelo HIV, como a África.

O rastreamento das populações de alto risco é essencial para a implementação apropriada dessas estratégias de prevenção. O teste sorológico para o HIV deve incluir um aconselhamento antes e depois do teste sobre a interpretação dos resultados. O teste do HIV deve ser oferecido a usuários de drogas IV ou a pessoas que já foram usuários, pessoas que se prostituem, pessoas que têm parceiros sexuais infectados pelo HIV ou que correm risco de infecção pelo HIV, apresentam outras DSTs, viveram em comunidades ou nasceram em países onde a prevalência da infecção pelo HIV é alta, receberam transfusões de sangue entre 1978 e 1985, foram detentas em instituições penais ou estão grávidas.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Até 45-90% das pacientes desenvolvem uma infecção retroviral aguda induzida pelo HIV nos primeiros meses após a infecção. Essa infecção assemelha-se à mononucleose, com sintomas de perda de peso, febre, sudorese noturna, faringite, linfadenopatia, exantema maculopapular eritematoso e linfadenopatia

extragenital. O reconhecimento crítico dessa síndrome aguda é importante, devido a um melhor prognóstico associado ao tratamento antirretroviral precoce. Em geral, essa síndrome regride dentro de várias semanas, e a paciente torna-se assintomática. As pessoas infectadas pelo HIV acabam exibindo evidências de disfunção imune progressiva, e a condição evolui para a aids à medida que a imunossupressão continua, e o comprometimento sistêmico torna-se mais grave e difuso. Podem ocorrer infecções oportunistas características, como pneumonia pelo *Pneumocystis carinii*, candidíase esofágica, sarcoma de Kaposi, infecção disseminada por *Mycobacterium avium*, tuberculose, citomegalovírus, pneumonia bacteriana recorrente, toxoplasmose, criptosporidiose crônica, histoplasmose disseminada, câncer cervical invasivo e infecção crônica pelo HSV.

A definição de aids pelo CDC é a de uma pessoa infectada pelo HIV com infecção oportunista específica (p. ex., pneumonia por *P. carinii*, toxoplasmose do SNC), neoplasia (p. ex., sarcoma de Kaposi), demência, encefalopatia, síndrome consumptiva, rápida progressão de displasia cervical para câncer ou contagem de linfócitos CD4 inferior a 200/ μ L.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de infecção pelo HIV é habitualmente estabelecido pelo teste do anticorpo anti-HIV-1. O teste de rotina para o HIV-2, a não ser para banco de sangue, não é atualmente recomendado, a não ser que uma paciente corra risco de infecção pelo HIV-2 ou tenha achados clínicos de doença por HIV e teste negativo do anticorpo anti-HIV-1. Em geral, o ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (Elisa) funciona como teste de rastreamento para exposição ao HIV. A maioria das pacientes expostas ao HIV desenvolve níveis detectáveis de anticorpo contra o vírus dentro de 12 semanas após a exposição. A presença do anticorpo indica infecção atual, embora a paciente possa permanecer assintomática durante anos. A sensibilidade e a especificidade do Elisa são de 99% quando repetidamente reativo.

A probabilidade de um teste falso-negativo em uma mulher não infectada é remota, a não ser que esteja na “janela” antes da produção de anticorpos. As pessoas de grupos de alto risco devem repetir o teste dentro de 3 meses.

Pode-se utilizar o teste rápido do HIV para identificar a infecção pelo HIV em mulheres que chegam ao trabalho de parto e parto com estado do HIV não documentado, proporcionando a oportunidade de iniciar a profilaxia de uma infecção previamente não diagnosticada antes do parto. Os resultados do teste ficam disponíveis em poucos minutos. A maioria dos ensaios rápidos tem uma sensibilidade e especificidade comparáveis àsquelas do Elisa.

A carga viral (avaliada pela PCR) mostra-se útil para determinar o nível de atividade da doença. No período infeccioso agudo, a carga viral é, em geral, extremamente alta. A contagem de células CD4 também determina a atividade da doença, visto que ela diminui à medida que a doença progride.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da infecção aguda pelo HIV inclui a mononucleose pelo vírus de Epstein-Barr ou citomegalovírus,

toxoplasmose, rubéola, sífilis, hepatite viral, infecção gonocócica disseminada e outras infecções virais. As infecções oportunistas observadas em pacientes infectadas pelo HIV também podem ocorrer em pacientes com imunodeficiência de outras etiologias.

► Complicações

As complicações estão relacionadas com as infecções oportunistas que podem acometer pacientes com infecção pelo HIV, bem como desenvolvimento de tipos de câncer, como sarcoma de Kaposi, linfoma e carcinoma cervical.

► Tratamento

A. Considerações gerais

Os detalhes específicos do tratamento de pacientes infectadas pelo HIV estão além do escopo desse texto, e essas pacientes devem ser tratadas por especialistas em doenças infecciosas. Todavia, a abordagem geral consiste em utilizar a terapia antirretroviral intensamente ativa (HAART) para aumentar a sobrevida livre de doença por meio da supressão da replicação do HIV e melhora da função imunológica. A contagem de células CD4 constitui o principal indicador de função imune em pacientes infectadas pelo HIV, e esse valor é usado para determinar o momento apropriado para iniciar a HAART e a quimioprofilaxia para infecções oportunistas, além de ser um valioso indicador de prognóstico. Deve-se iniciar a HAART em pacientes com contagens de células CD4 inferiores a 200/ μ L. Pacientes com contagens de células CD4 de 200-500/ μ L também podem beneficiar-se da HAART, embora o benefício seja menos pronunciado do que aquele observado em pacientes mais imunossuprimidas. As pacientes com história de doença definidora de aids ou as pacientes grávidas também devem ser tratadas com HAART.

Para pacientes selecionadas com contagem de células CD4 superior a 500/ μ L, pode-se considerar a HAART. As pacientes apropriadas são aquelas motivadas para iniciar um tratamento pelo resto da vida, e essas pacientes devem ser avisadas que há menos evidências dos benefícios potenciais do tratamento nos estágios mais iniciais da infecção pelo HIV. A decisão em tratar deve ser ponderada em relação aos efeitos tóxicos potenciais da terapia de longo prazo.

Os detalhes específicos dos esquemas de HAART estão além do escopo desse texto; todavia, em geral, são usados dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa e um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa ou um inibidor da protease em associação.

A profilaxia com antibióticos contra várias infecções oportunistas deve ser iniciada em pacientes com contagens de células CD4 inferiores a 200/ μ L. A cobertura específica depende do quanto a contagem de células CD4 está baixa, e essas decisões devem ser tomadas por especialistas em doenças infecciosas.

B. HIV e gravidez

A transmissão materna do HIV pode ocorrer por via transplacentária antes do nascimento, no periparto por exposição ao sangue e fluidos corporais durante o parto ou no puerpério por meio

da amamentação. Por conseguinte, deve ser oferecido um teste para HIV em todas as mulheres grávidas. Na ausência de qualquer intervenção, estima-se que 15-30% das mães com infecção pelo HIV irão transmitir a infecção durante a gestação e o parto, enquanto 10-20% irão transmiti-la por meio do leite materno. A transmissão vertical do HIV-1 ocorre principalmente no período intraparto (50-70%), mas também pode ocorrer no período anteparto (15-30%), particularmente em mulheres não tratadas com soroconversão durante a gravidez. O tipo de parto pode desempenhar um papel no aumento ou na redução do risco de desenvolvimento de aids pediátrica. Recomenda-se que a ruptura das membranas não se estenda por mais de 4 horas. Eletrodos no couro cabeludo do feto e coleta de amostras do couro cabeludo estão contraindicados.

Os cuidados pré-natais devem ser individualizados, e a conduta ideal é encaminhar a paciente para sistemas de apoio durante a gestação, e não após o parto. O rastreamento para outras DSTs é importante. As pacientes infectadas pelo HIV devem efetuar uma radiografia de tórax protegida, teste cutâneo com tuberculina com controles e testes sorológicos para citomegalovírus e toxoplasmose. As pacientes suscetíveis devem receber vacinas contra a hepatite B, antipneumocócica e contra a influenza. As contagens de células CD4 devem ser monitoradas a cada trimestre, assim como a carga viral plasmática (RNA do HIV-1).

Foi constatado que a zidovudina (ZDV), administrada durante o segundo e o terceiro trimestres, durante o trabalho de parto e por 6 semanas ao recém-nascido diminui a transmissão vertical de 25-30% para 5-8%. Foi também constatado que a HAART combinada reduz a transmissão global em aproximadamente 1,2%.

A cesariana efetuada antes do início do trabalho de parto e da ruptura das membranas diminui ainda mais o risco de transmissão vertical; todavia, o risco de transmissão vertical está relacionado com a carga viral. Quando a carga viral é inferior a 1.000 cópias por mililitro, a taxa de transmissão perinatal aproxima-se de zero. Por conseguinte, é razoável oferecer a opção de cesária antes do início do trabalho de parto e da ruptura das membranas às mulheres infectadas pelo HIV com cargas virais superiores a 1.000 cópias por mililitro. O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomenda que a cesariana planejada seja realizada com 38 semanas de gestação, a fim de evitar a transmissão do HIV. A infusão de ZDV deve ser iniciada 3 horas antes da cesariana. Entretanto, é preciso considerar o aumento da morbidade materna associado à cesariana quando se toma uma decisão sobre esse tipo de parto. Não se sabe ao certo se a cesariana é benéfica quando a mãe recebeu HAART e/ou apresenta uma carga viral baixa a indetectável. Tampouco se sabe ao certo se a cesariana realizada após a ruptura das membranas ou o início do trabalho de parto leva a uma diminuição da transmissão do HIV.

Em ambientes de recursos, as pacientes devem ser aconselhadas a não amamentar, a fim de diminuir ainda mais o risco de transmissão.

► Prognóstico

Embora a mortalidade precoce fosse quase certa para a maioria das pacientes infectadas pelo HIV no início da epidemia

na década de 1980, a introdução da terapia combinada potente levou a uma acentuada redução tanto na morbidade quanto na mortalidade.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. ACOG Committee Opinion No. 234. Washington, DC: ACOG; 2000.

Anderson JR (ed). *A Guide to the Clinical Care of Women with HIV*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, HIV/AIDS Bureau; 2001, pp. 1, 77.

Blattner W, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on reducing perinatal transmission of HIV1. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9–14, 2000. [Abstract LbOr4]

INFECÇÕES PÉLVICAS

Tendo em vista a sua ocorrência comum e consequências frequentemente graves, as infecções estão entre os problemas mais importantes encontrados na prática ginecológica. O clínico geral e o ginecologista deparam-se com uma ampla variedade de infecções pélvicas, incluindo desde salpingo-otorite gonocócica não complicada até o choque séptico após ruptura de abscesso pélvico. A infecção pélvica pode ser devida aos processos incluídos nas seguintes categorias e será discutida na seção seguinte.

- Doença inflamatória pélvica, incluindo abscesso tubo-ovariano (ATO)
- Infecções puerperais
- Infecção pélvica pós-operatória após cirurgia ginecológica
- Infecções associadas ao aborto
- Secundária a outras infecções

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Inflamação do trato genital feminino superior
- ▶ Habitualmente polimicrobiana
- ▶ Com frequência, diagnosticada clinicamente com base na presença de dor à mobilização do colo do útero ou dor à palpação do útero ou dos anexos
- ▶ Existem critérios para determinar se a paciente deve ser tratada com internação ou de modo ambulatorial
- ▶ Pode resultar em aderências pélvicas e infertilidade

▶ Patogênese

A doença inflamatória pélvica (DIP) compreende um espectro de distúrbios inflamatórios do trato genital feminino superior, incluindo qualquer combinação de endometrite, salpingite, abscesso tubo-ovariano e peritonite pélvica. Os microrganismos

sexualmente transmitidos, particularmente *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, estão implicados em muitos casos. Entretanto, os microrganismos que constituem a flora vaginal (p. ex., anaeróbios, *G. vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, bastonetes gram-negativos entéricos e *Streptococcus agalactiae*) também estão associados à DIP, que frequentemente é polimicrobiana. Mais raramente, o citomegalovírus, o *Mycoplasma hominis*, o *Ureaplasma urealyticum* e o *Mycoplasma genitalium* podem causar DIP. Em todas as mulheres que apresentam DIP aguda, deve-se efetuar uma pesquisa para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, bem como uma rastreamento para outras DSTs.

▶ Prevenção

O rastreamento e o tratamento das mulheres sexualmente ativas e seus parceiros sexuais para infecções por clamídias e gonorreia diminuem o risco de DIP. O diagnóstico precoce e a erradicação da doença com sintomas mínimos também pode evitar o desenvolvimento de salpingite. Os parceiros sexuais de mulheres com DIP devem ser examinados e tratados se tiveram contato sexual com a paciente nos 60 dias que antecederam o início dos sintomas da paciente. Se a última relação sexual da paciente foi maior que 60 dias antes do início dos sintomas ou do estabelecimento do diagnóstico, o parceiro sexual mais recente deve ser tratado. As pacientes devem ser instruídas a abster-se de qualquer relação sexual até completar o tratamento e até que elas e seus parceiros sexuais não tenham mais sintomas.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

É difícil estabelecer o diagnóstico de DIP aguda, devido à ampla variação dos sinais e sintomas. Muitas mulheres com DIP apresentam sintomas sutis ou leves. O atraso no estabelecimento do diagnóstico e no tratamento contribui para as sequelas inflamatórias do trato reprodutivo superior. Em consequência, o diagnóstico de DIP baseia-se, em geral, nos achados clínicos, embora o diagnóstico clínico seja impreciso, e muitos casos de DIP não sejam reconhecidos.

As pacientes podem se queixar de início insidioso ou agudo de dor abdominal inferior e pélvica, que é habitualmente bilateral. Pode haver uma sensação de pressão pélvica ou dor lombar. Com frequência, ocorre corrimento vaginal purulento associado.

Pode ocorrer náuseas, com ou sem vômitos. A cefaleia e a fadiga geral constituem queixas comuns. Não é necessária a presença de febre para o diagnóstico de salpingite aguda, embora a sua ausência possa indicar outros distúrbios. Em um estudo, apenas 30% das mulheres com confirmação laparoscópica de salpingite aguda tinham febre.

Com frequência, ocorre hipersensibilidade abdominal, habitualmente em ambos os quadrantes inferiores. O abdome pode estar ligeiramente distendido, e os sons intestinais podem estar hipoativos ou ausentes. O exame pélvico pode revelar inflamação das glândulas periuretrais (de Skene) ou de Bartholin, bem como secreção cervical purulenta. O exame bimanual provoca hipersensibilidade extrema à mobilização do colo do útero e útero e palpação dos paramétrios.

Com base nas diretrizes do CDC, o diagnóstico de DIP deve ser estabelecido e o tratamento empírico iniciado em mulheres jovens sexualmente ativas e outras mulheres com risco de DSTs se estiverem sentindo dor pélvica ou abdominal inferior, se nenhuma outra causa, além da DIP, ser identificada, e se for constatada a presença de um ou mais dos seguintes critérios mínimos no exame pélvico: dor à mobilização do colo do útero, hipersensibilidade uterina ou hipersensibilidade dos anexos.

B. Achados laboratoriais

A microscopia do fluido vaginal misturado com solução salina pode revelar leucócitos em quantidades abundantes. O hemograma completo pode revelar leucocitose, com desvio à esquerda. A velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa podem estar elevadas. Os *swabs* endocervicais podem ser positivos para a infecção por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*. Todavia, todos esses testes podem estar normais em uma paciente com DIP; por esse motivo, eles só devem ser usados como evidência de suporte, e não como ferramenta para um diagnóstico definitivo. A biópsia endometrial é mais específica e, em geral, mostra evidências histopatológicas de endometrite. Na prática, entretanto, a biópsia endometrial frequentemente não é realizada, embora possa ser particularmente útil em mulheres que se submeteram à laparoscopia sem evidência visual de salpingite, visto que a endometrite pode constituir o único sinal de DIP em alguns casos.

C. Exames de imagem

A ultrassonografia transvaginal ou as técnicas de imagem por ressonância magnética mostrando tubas espessadas cheias de líquido, com ou sem líquido pélvico livre ou complexo tubo-ovariano, ou os exames com Doppler sugerindo infecção pélvica (p. ex., hiperemia tubária) são muito específicos de DIP, embora os exames de imagem possam estar normais nos casos menos complicados.

D. Laparoscopia

Pode-se utilizar a laparoscopia diagnóstica para obter um diagnóstico mais acurado de salpingite e um diagnóstico bacteriológico mais completo. Entretanto, essa ferramenta pode não estar disponível em alguns locais e pode não ser apropriada quando os sintomas são leves ou vagos. A laparoscopia não detecta a presença de endometrite e pode não detectar uma inflamação sutil das tubas uterinas. Entretanto, continua sendo um exame auxiliar útil quando há suspeita do diagnóstico.

► Diagnóstico diferencial

A DIP deve ser diferenciada de outros processos abdominais agudos, como apendicite aguda, gravidez ectópica, ruptura de cisto do corpo lúteo com hemorragia, diverticulite, aborto séptico infectado, torção de massa anexial, degeneração de leiomioma, endometriose, infecção aguda do trato urinário, enterite regional e colite ulcerativa.

► Complicações

As complicações da salpingite aguda consistem em peritonite pélvica ou generalizada, íleo prolongado, tromboflebite pélvica séptica, formação de abscesso com destruição dos anexos e infertilidade subsequente e aderências e obstrução intestinais. Raramente, ocorrem dermatite, artrite gonocócica ou bacteremia com choque séptico.

► Tratamento

Os esquemas de tratamento para a DIP proporcionam uma cobertura de amplo espectro e empírica contra os prováveis patógenos e devem ser instituídos tão logo se estabeleça um diagnóstico presuntivo. Vários esquemas antimicrobianos têm sido efetivos na obtenção de uma cura clínica e microbiológica em ensaios clínicos randomizados, com acompanhamento de curto prazo. Entretanto, os dados relativos aos resultados de longo prazo e à frequência de complicações, como infertilidade tubária e gravidez ectópica, são limitados.

Todos os esquemas utilizados para o tratamento da DIP também devem ser efetivos contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, visto que o rastreamento endocervical negativo para esses microrganismos não descarta a possibilidade de infecção do trato reprodutivo superior.

A maioria das mulheres com diagnóstico clínico de DIP apresenta sintomas de gravidade leve a moderada, que habitualmente respondem de modo satisfatório à antibioticoterapia ambulatorial. Em geral, a internação hospitalar está justificada para pacientes com doença mais grave, bem como para os seguintes casos:

- Paciente na qual não se pode excluir a possibilidade de emergência cirúrgica (p. ex., apendicite)
- Paciente grávida
- Pacientes que não responderam bem ao tratamento oral ambulatorial
- Pacientes que são incapazes de tolerar ou de aderir ao tratamento ambulatorial
- Pacientes que apresentam doença grave, náuseas, vômitos ou febre alta
- Pacientes com abscesso tubo-ovariano

A. Tratamento ambulatorial

1. Esquemas recomendados

- Ceftriaxona, 250 mg IM em dose única (ou outra cefalosporina de terceira geração parenteral), **mais**
- Doxiciclina, 100 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 14 dias, **com** ou **sem**
- Metronidazol, 500 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 14 dias, **ou**
- Cefoxitina, 2 g IM em dose única, e probenecida, 1 g por via oral em dose única administrada concomitantemente, **mais**
- Doxiciclina, 100 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 14 dias, **com** ou **sem**
- Metronidazol, 500 mg por via oral, 2 vezes ao dia, durante 14 dias

Os dados sobre os esquemas alternativos são limitados. A amoxicilina/ácido clavulânico e a doxiciclina podem ser utilizadas, bem como a ceftriaxona, 250 mg IM em dose única, e azitromicina, 1 g por via oral, uma vez por semana, durante 2 semanas. No que concerne aos esquemas alternativos, deve-se considerar a adição de metronidazol. Em consequência da emergência de *N. gonorrhoeae* resistente às quinolonas, os esquemas que incluem uma quinolona não são mais recomendados para o tratamento da DIP. Se não for possível instituir a terapia parenteral com cefalosporinas, o uso de fluoroquinolonas (levofloxacino, 500 mg por via oral uma vez ao dia, ou ofloxacino, 400 mg duas vezes ao dia, durante 14 dias), com ou sem metronidazol (500 mg por via oral duas vezes ao dia, durante 14 dias) pode ser considerado se a prevalência na comunidade e o risco individual de gonorreia forem baixos.

Se não for observada nenhuma resposta ao tratamento depois de 72 horas, a paciente deve ser novamente avaliada para confirmar o diagnóstico, e deve-se considerar sua internação para tratamento hospitalar.

B. Tratamento hospitalar

1. Esquema A recomendado

- Cefotetan, 2 g IV a cada 12 horas, **ou** cefoxitina, 2 g IV a cada 6 horas, **mais**
- Doxiciclina, 100 mg por via oral ou IV, a cada 12 horas

2. Esquema B recomendado

- Clindamicina, 900 mg IV a cada 8 horas, **mais**
- Dose de ataque de gentamicina IV ou IM (2 mg/kg de peso corporal), seguida de dose de manutenção (1,5 mg/kg), a cada 8 horas. Pode ser substituída por dose única diária (3-5 mg/kg).

3. Esquemas alternativos

- Ampicilina/sulbactam, 3 g IV a cada 6 horas, **mais**
- Doxiciclina, 100 mg por via oral ou IV a cada 12 horas

A doxiciclina oral é preferível, devido à dor associada à infusão IV e à biodisponibilidade semelhante das preparações orais e parenterais.

Os agentes parenterais podem ser interrompidos dentro de 24 horas após a observação de uma melhora clínica, porém o tratamento com doxiciclina oral deve ser continuado até completar um ciclo de 14 dias de tratamento. Na presença de abscesso tubo-ovariano, o metronidazol ou a clindamicina devem ser acrescentados ao esquema hospitalar ou ambulatorial para proporcionar uma cobertura anaeróbia adequada.

C. Circunstâncias especiais

Todas as mulheres grávidas com suspeita de DIP devem ser hospitalizadas e tratadas com antibióticos parenterais. A doxiciclina não deve ser utilizada durante a gravidez.

As pacientes com dispositivos intrauterinos (DIU) com suspeita de DIP não precisam necessariamente remover o dispositivo, particularmente, se a paciente tiver alto risco de gravidez não planejada. Entretanto, é preciso ter cautela se a paciente

tiver um DIU, sendo necessário um rigoroso acompanhamento clínico. Deve-se reavaliar a remoção do DIU se a paciente não estiver melhorando clinicamente. Convém assinalar que o risco de DIP não aumenta em usuárias de DIU, a não ser nos primeiros 21 dias após a sua inserção, momento a partir do qual a sua ocorrência é rara. O DIU com liberação de levonorgestrel pode exercer um efeito protetor contra a DIP, devido ao espessamento do muco cervical. Se o DIU for removido devido à DIP, um novo dispositivo pode ser inserido 3 meses após a resolução da infecção se a paciente não tiver risco atual de DIP.

O *Actinomyces israelii* é um comensal anaeróbio normal do trato gastrointestinal, que pode estar associado à infecção e abscesso pélvico. É detectado no teste de Papanicolaou em aproximadamente 7% das usuárias de DIU. As pacientes apresentam, em sua maioria, colonização assintomática. Caso seja detectada a presença de *Actinomyces*, a paciente deve ser examinada, e, se for assintomática, não existe nenhuma indicação para a administração de antibióticos ou a remoção do DIU. Se a paciente demonstrar sintomas do DIP ou abscesso tubo-ovariano, os antibióticos devem ser iniciados, e o DIU removido, visto que o *Actinomyces* cresce preferencialmente em corpos estranhos.

O *Actinomyces* é sensível à penicilina; um ciclo de 14 dias de penicilina G (500 mg, 4 vezes ao dia) ou de doxiciclina (100 mg, 2 vezes ao dia) em pacientes com alergia à penicilina pode ser um tratamento adequado para a infecção local bem inicial; entretanto, indica-se a terapia IV prolongada (semanas a meses) para os abscessos tubo-ovarianos ou para a infecção disseminada. Em geral, a drenagem cirúrgica é necessária para os abscessos actinomicóticos, que frequentemente resultam de infecções intestinais, como apendicite, embora possam estar associados ao uso de DIU.

► Prognóstico

O prognóstico favorável está diretamente relacionado com a rapidez com que o tratamento adequado é iniciado. Foi constatado que um único episódio de salpingite provoca infertilidade em 12-18% das mulheres. São necessários cuidados de acompanhamento e orientação para evitar novas infecções e complicações. Em alguns casos, as pacientes podem apresentar infecção pélvica recorrente ou crônica, resultando em dor pélvica crônica.

ABSCESSO TUBO-OVARIANO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Habitualmente precedido por DIP
- Dor abdominal inferior e pélvica de intensidade variável
- Náuseas e vômitos
- Massa anexial multiloculada complexa no exame de imagem
- Requer tratamento hospitalar com antibióticos IV
- O abscesso tubo-ovariano roto é uma emergência cirúrgica

► Patogênese

O abscesso tubo-ovariano (ATO) faz parte do espectro da DIP e pode ser de natureza aguda ou crônica. A formação do ATO pode ocorrer depois de um episódio inicial de salpingite aguda, porém é habitualmente observado em pacientes com infecção recorrente sobreposta a lesão crônica dos tecidos anexiais. A necrose da tuba uterina e a lesão epitelial por bactérias patogênicas criam um ambiente favorável à invasão e ao crescimento de anaeróbios. O ovário adjacente pode ser envolvido, servindo o local de ovulação como porta de entrada para a infecção e a formação subsequente do abscesso. A pressão gerada pelo exsudato purulento pode causar ruptura do abscesso, com consequente peritonite fulminante, que exige laparotomia de emergência.

O extravasamento lento do abscesso pode levar à formação de um abscesso do fundo-de-saco. Os ATOs podem ocorrer em associação à diverticulite ou na presença de infecção granulomatosa. A doença pode ser bilateral, embora a doença unilateral seja mais comum. Os abscessos são habitualmente polimicrobianos.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O espectro clínico varia acentuadamente e pode incluir desde a ausência total de sintomas em uma mulher que, ao exame pélvico rotineiro, apresenta uma massa anexial até uma paciente muito doente com abdome agudo e choque séptico.

As pacientes com ATO são frequentemente jovens, tem baixa paridade e apresentam uma história pregressa de infecção pélvica, embora o ATO possa ocorrer em mulheres de qualquer faixa etária. As pacientes tipicamente queixam-se de dor pélvica e abdominal, febre, náuseas e vômitos que surgem no decorrer de uma semana ou mais. O exame físico pode revelar hipersensibilidade e defesa abdominal. Com frequência, é difícil efetuar um exame pélvico adequado devido à hipersensibilidade, porém uma massa anexial pode ser palpada. Se houve ruptura do ATO, a paciente provavelmente irá apresentar sinais e sintomas de abdome agudo cirúrgico e poderá desenvolver sinais de choque séptico.

B. Achados laboratoriais

Em geral, os achados laboratoriais são de pouca valia. A contagem dos leucócitos pode variar desde leucopenia até leucocitose pronunciada. O exame de urina pode demonstrar piúria sem bacteriúria. A elevação da velocidade de hemossedimentação ou da proteína C-reativa é sugestiva de diagnóstico de ATO na presença de massa anexial.

C. Exames de imagem

A ultrassonografia constitui a modalidade radiológica de escolha e tipicamente demonstra a presença de massas anexiais multiloculadas complexas que obscurecem as estruturas anexiais normais. Essas massas podem conter ecos internos compatíveis com *debris* inflamatórios.

A tomografia computadorizada (TC) pode ser preferível em uma paciente em que não se pode excluir outra patologia abdominal, como diverticulite ou apendicite. Os achados de TC compatíveis com ATO incluem massas anexiais multiloculares, de paredes espessas e bordas com realce, contendo líquido de densidade aumentada.

► Diagnóstico diferencial

O ATO que não sofreu ruptura deve ser diferenciado de um cisto ou tumor ovariano, com ou sem torção, gravidez ectópica intacta, abscesso periapendicular, leiomioma uterino, hidrosalpinge, perfuração de divertículo ou abscesso diverticular, perfuração de úlcera péptica, infecção ou cálculos do trato urinário e qualquer doença sistêmica que possa provocar distúrbio abdominal agudo.

► Complicações

O ATO intacto pode ser complicado por ruptura em 15% dos casos. Outras complicações incluem sepse (10-20%), reinfecção em uma ocasião posterior, obstrução intestinal subsequente, infertilidade e gravidez ectópica, devido a aderências pélvicas.

A ruptura do ATO é uma emergência cirúrgica, que pode ser complicada por choque séptico, abscesso intra-abdominal e embolia séptica com abscesso renal, pulmonar ou cerebral.

► Tratamento

A. ATO intacto

O tratamento assemelha-se ao do manejo hospitalar da DIP (ver seção anterior), embora a duração total possa ser maior, dependendo do tamanho do abscesso e da resposta clínica (até 4-6 semanas, embora ainda não se tenha estabelecido a duração ideal do tratamento). As pacientes devem ser monitoradas após a internação hospitalar por 48-72 horas. A drenagem dos abscessos minimamente invasiva e orientada radiologicamente é apropriada para os grandes abscessos ou para pacientes cujo quadro não esteja se agravando, mas que não estão melhorando com tratamento clínico apenas. O líquido drenado deve ser enviado para cultura, de modo que a terapia antimicrobiana possa ser determinada de acordo com o patógeno. Se a paciente não apresentar melhora apesar dessas medidas, ou se estiver piorando, deve-se considerar o tratamento cirúrgico, que geralmente envolve uma laparotomia exploradora por um cirurgião ginecologista experiente, visto que esses casos representam, em geral, um grande desafio técnico em virtude do processo inflamatório, que destrói os planos teciduais normais. A extensão da ressecção depende do grau da doença, da idade da paciente e do seu desejo de fertilidade futura. Uma histerectomia abdominal total e salpingo-ooforectomia bilateral é a cirurgia ideal para remover todas as áreas de tecido infectado. Com frequência, drenos cirúrgicos são deixados no local.

O acompanhamento rigoroso da paciente é essencial após hospitalização inicial, com repetição dos exames de imagem, quando indicado.

B. ATO rompido

Trata-se de uma emergência aguda potencialmente fatal, que requer cirurgia imediata, juntamente com antibioticoterapia. O procedimento de escolha consiste em histerectomia abdominal total e salpingo-ooforectomia bilateral por incisão vertical na linha mediana, em associação com ressuscitação hídrica agressiva. É necessária uma técnica cirúrgica cuidadosa para evitar a perfuração do intestino e a transecção dos ureteres. Os drenos

cirúrgicos são deixados no local. No pós-operatório, deve-se considerar a permanência da paciente na unidade de terapia intensiva, em que os sinais vitais e o débito urinário podem ser rigorosamente monitorados, e o tratamento antibiótico continuado.

C. Considerações especiais

As pacientes com ATO e DIU devem ter o dispositivo removido.

Os ATOs são encontrados, em sua maioria, em mulheres pré-menopáusicas; entretanto, quando uma mulher pós-menopáusicas apresenta ATO, existe um alto risco de neoplasia maligna concomitante. Por conseguinte, essas pacientes devem ser aconselhadas a respeito desse potencial e devem dar o seu consentimento para estadiamento completo.

O ATO durante a gravidez é raro, porém o seu tratamento não difere daquele que ocorre em mulheres não grávidas, exceto a necessidade de evitar antibióticos com potencial teratogênico.

► Prognóstico

Em geral, a paciente com abscesso intacto tem prognóstico excelente. O tratamento clínico, seguido de intervenção cirúrgica criteriosa, produz bons resultados na maioria dos casos. A fertilidade pode ser acentuadamente reduzida, com risco aumentado de gravidez ectópica. Deve-se considerar o risco de reinfecção se o tratamento cirúrgico definitivo não for realizado.

Antes da disponibilidade de meios efetivos para tratar a septicemia maciça, e antes do reconhecimento da necessidade de intervenção cirúrgica imediata, a taxa de mortalidade do ATO rompido era de 80-90%. Entretanto, com os modernos recursos terapêuticos, tanto clínicos quanto cirúrgicos, a taxa de mortalidade ficou reduzida a menos de 2%.

ENDOMIOMETRITE PUERPERAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Causa comum de febre no puerpério
- Diagnóstico clínico
- Febre e hipersensibilidade uterina
- Os exames laboratoriais são de uso limitado
- Os antibióticos de amplo espectro IV constituem a base do tratamento e são mantidos até que a paciente permaneça afebril por 24-48 horas

► Patogênese

As infecções puerperais referem-se principalmente a infecções pós-parto do útero, que podem acometer a decídua (endometrite), o miométrio (endometriose) ou os paramétrios (parametrite). Trata-se de uma causa comum de febre puerperal, e, em geral, representa um processo polimicrobiano envolvendo uma mistura de microrganismos do trato genital. Pode ocorrer após parto vaginal ou cesariana.

► Prevenção

Existem diversas estratégias que podem ser usadas para diminuir a taxa de endometriose puerperal, incluindo o uso de antibióticos profiláticos por ocasião da cesariana (tanto eletiva quanto não eletiva) e evitar a extração manual da placenta por ocasião da cesariana. A corioamnionite intraparto aumenta o risco de endometriose pós-parto; por conseguinte, os fatores que diminuem o risco de corioamnionite (p. ex., menor número de exames de toques vaginais, trabalho de parto mais curto) também devem reduzir o risco de endometriose puerperal.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O diagnóstico é clínico e deve ser suspeito quando uma paciente no pós-parto apresenta febre e hipersensibilidade uterina.

B. Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais são de valor limitado. Pode haver leucocitose, embora possa constituir um achado normal em uma paciente no puerpério. As culturas endometriais habitualmente não são efetuadas, e é quase impossível obter uma amostra não contaminada. Pode ocorrer bacteremia em 10-20% dos casos, de modo que deve-se considerar a obtenção de hemoculturas.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de febre na paciente puerpera inclui mastite, infecção do local cirúrgico, infecção do trato urinário, pneumonia e trombose venosa profunda.

► Complicações

Podem ocorrer infecção peritoneal e abscesso pélvico em consequência de endometriose, podendo resultar em aderências pélvicas e oclusão tubária.

► Tratamento

A administração de antibióticos de amplo espectro constitui a base do tratamento. A prática comum consiste em utilizar clindamicina, 900 mg IV a cada 8 horas, com gentamicina, 1,5 mg/kg IV a cada 8 horas. Em geral, esse esquema é mantido até que a paciente permaneça afebril por 24-48 horas. Para pacientes colonizadas por estreptococo do grupo B com base no rastreamento universal, recomenda-se a adição de ampicilina, 2 g IV a cada 6 horas. Não há necessidade de antibioticoterapia oral subsequente. Os esquemas alternativos incluem cefotetana, cefoxitina, ceftriaxona, cefotaxima e piperacilina, embora os dados sejam limitados.

► Prognóstico

A maioria das pacientes responde ao tratamento dentro de 48-72 horas. Em uma minoria de casos, ocorre febre persistente, exigindo uma avaliação adicional.

INFECÇÕES PÉLVICAS PÓS-OPERATÓRIAS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Cirurgia pélvica recente
- ▶ Dor ou pressão pélvica ou abdominal inferior
- ▶ Febre e taquicardia
- ▶ Secreção purulenta e fétida
- ▶ Presença frequente de sintomas constitucionais
- ▶ Hipersensibilidade na cúpula vaginal, com celulite ou abscesso

▶ Patogênese

As pacientes submetidas à cirurgia ginecológica, particularmente histerectomia, podem desenvolver infecções pós-operatórias das estruturas pélvicas remanescentes. Essas infecções incluem celulite da cúpula vaginal, hematoma da cúpula vaginal infectada, salpingite, celulite pélvica, tromboflebite pélvica séptica e ATO com ou sem ruptura. A incidência dessas infecções diminuiu significativamente com o uso da profilaxia com antibióticos perioperatórios em dose única para a histerectomia.

A patogênese da infecção pós-histerectomia é simples. O ápice da cúpula vaginal consiste em tecido desvitalizado e esmagado, e o tecido areolar frouxo nas áreas parametriaes, geralmente, exsuda no período pós-operatório. Essas condições propiciam um meio ideal para os inúmeros patógenos que normalmente habitam a vagina e são inoculados no campo operatório durante a cirurgia. O termo **celulite pélvica** refere-se à invasão bacteriana dos tecidos moles do ápice vaginal e dos tecidos parametriaes adjacentes. O soro e o sangue no ápice da cúpula podem ser infectados, resultando em hematoma infectado ou abscesso da cúpula vaginal. A infecção pode se estender até os anexos pelos canais linfáticos, resultando em salpingite. As veias pélvicas podem ser acometidas pelo processo infeccioso, particularmente se os patógenos predominantes consistem em *Bacteroides* ou estreptococos anaeróbios.

▶ Prevenção

Numerosas tentativas foram feitas para reduzir a morbidade infecciosa após procedimentos cirúrgicos ginecológicos. Nenhuma foi uniformemente bem-sucedida, porém as seguintes medidas podem ser úteis:

- Tratamento pré-operatório da cervicite, vaginose bacteriana ou vulvovaginite, quando presentes
- Preparação da vagina com solução de hexaclorofeno ou iodo-povidona imediatamente antes da cirurgia
- Atenção meticulosa para a hemostasia e manipulação delicada dos tecidos durante a operação
- Se a hemostasia for abaixo da desejável, porém for máxima nas circunstâncias presentes, deve-se colocar um dreno por sucção na área

- Profilaxia antimicrobiana iniciada no pré-operatório. Para a histerectomia, o antibiótico de escolha é a cefazolina, 1-2 g IV, administrada por um período que não deve ultrapassar 60 minutos antes do início da cirurgia
- As infecções mais graves e mais avançadas podem ser evitadas pelo seu diagnóstico precoce, drenagem e tratamento imediato das infecções leves

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A febre devido à infecção pélvica pós-operatória habitualmente não ocorre antes do terceiro ou quarto dia do pós-operatório. A cúpula vaginal pode estar hiperemiada e edemaciada, e, com frequência, há um exsudato purulento. Durante a palpação, essa área apresenta-se habitualmente endurecida e sensível. Se a infecção acometer as tubas e os ovários, ou se houver formação de abscesso intra-abdominal, a paciente pode queixar-se de dor abdominal inferior, pélvica ou lombar. Pode ocorrer distensão abdominal causada pelo íleo, assim como sintomas urinários devido à irritação perivesical.

O diagnóstico de tromboflebite pélvica séptica é raro e habitualmente não é aparente até o sexto dia de pós-operatório, quando a paciente habitualmente apresenta altos picos de febre com variação diurna. Em geral, os achados pélvicos são inespecíficos, exceto pela discreta hipersensibilidade pélvica à palpação.

Um hematoma pélvico infectado pode se tornar apenas evidente por febres recorrentes. Raramente, essas pacientes apresentam sintomas, e o exame pode ser inespecífico.

B. Achados laboratoriais

Em virtude da natureza polimicrobiana dessas infecções, geralmente, não é possível isolar um microrganismo específico dentro de um prazo razoável. Por esse motivo, é necessário administrar empiricamente agentes antimicrobianos de amplo espectro. Todavia, as hemoculturas ou a cultura de qualquer material purulento drenado devem ser enviadas para ajudar a direcionar o tratamento em caso de melhora clínica insatisfatória.

Em geral, os hemogramas completos seriados demonstram a presença de leucocitose; todavia, em certas ocasiões, possibilitam ao médico detectar uma hemorragia oculta, que pode abrigar um grande abscesso pélvico. O exame de urina raramente é útil.

C. Exames de imagem

A ultrassonografia pélvica mostra-se útil para detectar hematomas ou abscessos que podem se desenvolver como complicação da infecção da cúpula vaginal. A TC constitui a modalidade de imagem de escolha para a tromboflebite pélvica séptica, embora um resultado negativo não necessariamente exclua o diagnóstico.

▶ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de febre pós-operatória inclui atelectasia pulmonar, pneumonite por aspiração, tromboflebite venosa profunda, flebite superficial devido a um cateter venoso, infecção do trato urinário, infecção da ferida operatória e febre medicamentosa.

► Complicações

As complicações da infecção pélvica pós-operatória incluem abscessos pélvicos ou intra-abdominais, ATO com ou sem ruptura, aderências e obstrução intestinais, tromboflebite pélvica séptica e septicemia.

► Tratamento

Se for detectado um hematoma ou abscesso na cúpula vaginal, pode-se estabelecer uma drenagem adequada separando-se as bordas vaginais opostas com pinças anelares ou algum outro instrumento apropriado. São instituídas as medidas de suporte habituais, e inicia-se a antibioticoterapia de amplo espectro. Os abscessos pélvicos em outros locais podem ser drenados com orientação da TC ou ultrassonografia e um dreno deixado no local.

Em geral, a tromboflebite pélvica séptica é um diagnóstico de exclusão quando uma paciente apresenta febre persistente depois de 7-10 dias de tratamento com antibióticos de amplo espectro. O tratamento recomendado consiste em anticoagulação sistêmica com heparina não fracionada IV ou heparina de baixo peso molecular por via subcutânea. Na ausência de trombose documentada ou estado hipercoagulável subjacente, a anticoagulação é geralmente interrompida após resolução da febre há pelo menos 48 horas. Se for documentada radiograficamente a presença de trombozes venosas no ramo pélvico, a anticoagulação com heparina de baixo peso molecular é habitualmente continuada durante pelo menos 2 semanas. Se embolia séptica ou trombose pélvica extensa (p. ex., trombose acometendo a veia ovariana, veias ilíacas ou veia cava) forem documentadas radiograficamente, recomenda-se a anticoagulação com heparina de baixo peso molecular ou com varfarina durante pelo menos 6 semanas. Para orientar o tratamento subsequente, devem-se obter exames de imagem de acompanhamento para avaliar a persistência ou a resolução das trombozes.

► Prognóstico

Com diagnóstico e tratamento imediatos, as infecções pós-operatórias habitualmente regridem por completo, sem qualquer sequela em longo prazo.

INFECÇÕES ASSOCIADAS AO ABORTAMENTO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A incidência de infecção pós-abortamento é reduzida com profilaxia antibiótica antes do procedimento.
- O abortamento séptico é raro.
- Observa-se uma rara associação com *Clostridium sordellii*.

► Patogênese

Ocorre endometrite pós-abortamento em 5-20% das pacientes submetidas à terminação eletiva da gravidez que não recebem antibióticos profiláticos; essa taxa é reduzida à metade quando se

administram antibióticos. Pode ocorrer na presença ou ausência de produtos retidos da concepção. É habitualmente polimicrobiana.

O abortamento séptico refere-se habitualmente à infecção intrauterina que leva ao abortamento espontâneo, e a sua ocorrência é incomum. Em geral, as pacientes estão extremamente doentes em comparação com pacientes que apresentam endometrite pós-aborto. A infecção é habitualmente causada por *Staphylococcus aureus*, bacilos gram-negativos ou alguns cocos gram-positivos. A infecção pode se disseminar, resultando em salpingite, peritonite generalizada e septicemia. Raramente, o aborto séptico está associado a um corpo estranho, como DIU, a procedimentos invasivos, como amniocentese, ou a bacteremia materna.

Foi relatado um pequeno número de mortes sépticas por *Clostridium sordellii* com abortamento clínico/medicamentoso. De modo global, as taxas de infecção após abortamento médico são muito menores do que com o abortamento cirúrgico. Entretanto, foram notificadas 4 mortes sépticas em 2005. Todas elas ocorreram na Califórnia, dentro de uma semana após abortamento clínico/medicamentoso. A infecção por *C. sordellii* foi diagnosticada em todos os quatro casos. Subsequentemente, foram relatadas cinco mortes por sepse causada por clostrídeos após abortamento clínico/medicamentoso nos EUA e no Canadá, duas por *Clostridium perfringens* e três por *C. sordellii*. É interessante assinalar que não foi relatada nenhuma morte relacionada com abortamento por infecção por clostrídeos na Europa, onde a mifepristona é amplamente usada.

Os relatos de sepse letal fulminante por clostrídeos em mulheres em idade reprodutiva são raros, porém existe geralmente uma associação com parto, aborto ou procedimentos cervicais ou uterinos. A sepse relacionada com *C. sordellii* é incomum, devido às manifestações clínicas sutis e rápida progressão para a morte. Não foi estabelecida uma relação causal entre a mifepristona/misoprostol e a sepse por *Clostridium*.

► Prevenção

Os antibióticos profiláticos constituem a base da prevenção. O agente recomendado pelo ACOG para profilaxia em caso de abortamento induzido é a doxiciclina, 100 mg por via oral 1 hora antes do procedimento e 200 mg por via oral após o procedimento. Um esquema alternativo é o metronidazol, 500 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante 5 dias.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de endometrite pós-aborto incluem febre, útero aumentado e sensível, hipersensibilidade abdominal inferior e sangramento vaginal maior do que o esperado. As manifestações clínicas comuns do abortamento séptico consistem em febre, calafrios, mal estar, dor abdominal, sangramento vaginal e corrimento, que frequentemente é sanguinopurulento. O exame físico pode revelar taquicardia, taquipneia, hipersensibilidade abdominal inferior e útero edematoso e sensível, com colo do útero dilatado.

As pacientes com sepse por *C. sordellii* após abortamento medicamentoso geralmente não apresentam febre, bacteremia, erupção cutânea ou achados significativos no exame pélvico, porém exibem leucocitose pronunciada com desvio acentuado

para a esquerda, hemoconcentração, taquicardia, hipotensão, dor abdominal em cólica, derrame pleural, peritoneal e mal-estar geral (fraqueza, náuseas, vômitos, diarreia).

B. Exames de imagem

A ultrassonografia pélvica pode revelar produtos retidos da concepção ou pode ser inespecífica.

▶ Diagnóstico diferencial

É preciso excluir outras causas de infecção, como DIP, vaginite, cervicite, apendicite e infecção do trato urinário.

▶ Complicações

A infecção pós-abortamento pode resultar em fibrose intrauterina ou intra-abdominal e, nos casos graves, pode levar à sepse e, raramente, à morte.

▶ Tratamento

Se forem demonstrados produtos retidos, deve-se efetuar uma dilatação, aspiração e curetagem para avaliar esse material infectado. Na ausência de produtos retidos, ou após evacuação uterina, os antibióticos de amplo espectro devem ser iniciados, como cefotetana, 2 g IV, a cada 12 horas, mais doxiciclina, 100 mg por via oral, duas vezes ao dia. Esse ciclo pode ser completado de modo ambulatorial com doxiciclina, 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, com ou sem metronidazol, 500 mg por via oral duas vezes ao dia, por um total de 14 dias.

As pacientes que tiverem sinais e sintomas de sepse devem ser tratadas de modo severo com ressuscitação hídrica, antibióticos de amplo espectro, evacuação uterina, avaliação para perfuração do útero e assistência de suporte em uma unidade de terapia intensiva.

O tratamento ótimo para *C. sordellii* não é conhecido, mas provavelmente inclui desbridamento cirúrgico, remoção dos órgãos infectados (p. ex., histerectomia) e antibióticos com boa atividade contra anaeróbios.

▶ Prognóstico

Com diagnóstico e tratamento imediatos, as infecções associadas a abortamento são, em sua maioria, efetivamente curadas. A infecção por *C. sordellii* é extremamente rara, porém o seu início é insidioso, com progressão subsequente rápida para doença grave e morte; por esse motivo, o índice de suspeição deve permanecer alto, particularmente nos casos de abortamento medicamentoso recente.

Sinave C, Le Templier G, Blouin D, Léveillé F, Deland E. Toxic shock syndrome due to *Clostridium sordellii*: A dramatic postpartum and postabortion disease. *Clin Infect Dis* 2002;35:1441–1443. PMID: 12439811.

Wiebe E, Guilbert E, Jacot F, Shannon C, Winikoff B. A fatal case of *Clostridium sordellii* septic shock syndrome associated with medical abortion. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 Pt 2):1142–1144. PMID: 15516429.

TUBERCULOSE PÉLVICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Frequentemente resulta em infertilidade
- ▶ Associada à tuberculose pulmonar ativa ou curada
- ▶ Diagnóstico estabelecido por histerossalpingografia ou laparoscopia
- ▶ Isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* do líquido menstrual ou de uma amostra de biópsia

▶ Patogênese

Nos EUA, a tuberculose pélvica é uma entidade rara. Quando ocorre, representa habitualmente uma invasão secundária de uma infecção pulmonar primária através de disseminação linfática ou hematogênica. A incidência global da tuberculose pélvica em pacientes com tuberculose pulmonar é de aproximadamente 5%. A tuberculose pré-puberal raramente resulta em infecção do trato genital.

Após acometimento dos órgãos pélvicos (Fig. 43-5), pode ocorrer extensão direta para os órgãos adjacentes. O endométrio é acometido em mais de 90% dos casos, e as tubas uterinas, em apenas 5%.

▶ Prevenção

A prevenção baseia-se, em grande parte, no rastreamento das populações com risco de tuberculose para doença ativa ou latente, a fim de tratar a tuberculose pulmonar no estágio inicial e impedir a disseminação sistêmica e a transmissão para outras pessoas. As populações de risco incluem pessoas nascidas em outros países provenientes de regiões com alta prevalência de tuberculose, desabrigados, residentes em instituições penais ou instituições de cuidados prolongados, profissionais de saúde que trabalham com populações de alto risco, populações de baixo nível socioeconômico e com assistência médica insuficiente e pacientes imunocomprometidos.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A única queixa pode consistir em infertilidade, embora também possa ocorrer dismenorreia, dor pélvica e sinais de peritonite tuberculosa. O comprometimento do endométrio pode resultar em amenorreia ou outro distúrbio do ciclo menstrual. A dor abdominal ou pélvica pode estar associada a febre baixa, fadiga

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin Number 104. Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures. Washington, DC: ACOG; 2009.

Cohen AL, Bhatnagar J, Reagan S, et al. Toxic shock associated with *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* after medical and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2007;110:1027–1033. PMID: 17978116.

Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med* 2005;353:2352–2360. PMID: 16319384.

Meites E, Zane S, Gould C. C. *sordellii* Investigators. Fatal *Clostridium sordellii* infections after medical abortions. *N Engl J Med* 2010;363:1382–1383. PMID: 20879895.



▲ **Figura 43-5** Tuberculose miliar acometendo o útero e o peritônio.

e perda de peso. Pode-se verificar a presença de ascite macroscópica na peritonite tuberculosa.

A tuberculose pélvica pode ser detectada durante uma cirurgia ginecológica realizada por outras razões. Embora possa ser confundida com inflamação pélvica crônica, algumas características diferenciais habitualmente podem ser observadas: aderências extremamente densas sem planos de clivagem, dilatação segmentar das tubas e ausência de obstrução tubária nos óstios.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico pode ser estabelecido com base na história completa e exame físico, radiografia de tórax e exames apropriados, como teste tuberculínico (Mantoux), esfregaços e culturas de escarro. O melhor método direto para o diagnóstico de suspeita de tuberculose genital consiste na detecção de bactérias álcool-ácido resistentes pela coloração de Ziehl-Neelsen, seguida de cultura em meio de Lowenstein-Jensen. A amostra pode ser obtida do sangue menstrual, de curetagem ou biópsia, ou do peritônio.

C. Achados radiográficos

Deve-se obter uma radiografia de tórax em toda paciente com tuberculose suspeita ou comprovada em outros órgãos ou tecidos. Pode-se observar infiltrados dos lobos superiores e adenopatia hilar. A histerossalpingografia pode demonstrar um revestimento tubário irregular e áreas de dilatação. Divertículos saculares estendendo-se desde a ampola e dando a impressão de um cacho de groselhas são característicos da salpingite granulomatosa.

▶ Diagnóstico diferencial

A tuberculose pélvica deve ser diferenciada da esquistossomose, enterobíase, salpingite lipóide, carcinoma, inflamação pélvica crônica e infecções micóticas.

▶ Complicações

A esterilidade e a peritonite tuberculosa constituem sequelas possíveis da tuberculose pélvica.

▶ Tratamento

A. Medidas clínicas

Para evitar a emergência de cepas resistentes a fármacos, o tratamento inicial da infecção tuberculosa deve incluir quatro fármacos. O esquema medicamentoso durante os primeiros dois meses de tratamento deve incluir isoniazida, rifampicina, pirazinamida e estreptomicina ou etambutol. Uma vez obtidos os resultados dos testes de sensibilidade, o esquema farmacológico pode ser ajustado. Os detalhes e a duração do tratamento devem ser determinados juntamente com um especialista em doenças infecciosas.

B. Medidas cirúrgicas

O principal modo de tratamento da tuberculose pélvica é o tratamento clínico; entretanto, a intervenção cirúrgica pode ser necessária. O tratamento clínico deve ser tentado durante 12-18 meses antes de efetuar uma avaliação para cirurgia. As indicações definitivas para a cirurgia incluem (1) massas que não regredem com o tratamento clínico, (2) doença resistente ou reativada, (3) irregularidades menstruais persistentes, e (4) formação de fistulas.

▶ Prognóstico

O prognóstico em termos de sobrevida e saúde é excelente se a quimioterapia for iniciada imediatamente, embora o prognóstico quanto à fertilidade seja ruim.

SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Febre alta
- ▶ Erupção macular difusa
- ▶ Descamação 1-2 semanas após o início da doença; acomete particularmente as palmas das mãos e as plantas dos pés
- ▶ Hipotensão ou síncope ortostática
- ▶ Comprometimento de 3 ou mais dos seguintes sistemas orgânicos: gastrointestinal, muscular, mucosas, renal, hepático, hematológico e do SNC

▶ Patogênese

A síndrome do choque tóxico (SCT) é uma entidade rara causada por exotoxinas produzidas pelo coco gram-positivo aeróbio ubíquo, *Staphylococcus aureus*. Foi descrita pela primeira vez em 1978 em crianças, porém foi rapidamente identificada como doença que acomete principalmente as mulheres que menstruam. Os casos podem ser menstruais ou não menstruais. Para o propósito deste capítulo, serão discutidos os casos menstruais.

A SCT está associada ao uso de absorventes internos altamente absorvíveis, e, desde que esses tipos de absorventes foram retirados do mercado, houve uma redução da incidência. Desde 1986, a incidência da SCT menstrual é de 1 em 100.000 mulheres (em comparação com 9 em 100.000 em 1980). Entretanto, o uso de absorventes internos continua sendo um fator de risco. As mulheres que desenvolvem SCT mais provavelmente usaram absorventes internos de alta absorção, fizeram uso contínuo de absorventes internos por um maior número de dias do que o ciclo menstrual e deixaram um absorvente no local por um maior período de tempo. A SCT não menstrual tem sido descrita com o uso de diafragma e após o parto.

A causa da síndrome do choque tóxico consiste em toxinas pré-formadas produzidas pelo *S. aureus* após colonização ou infecção por esse microrganismo. Uma toxina pirogênica provoca febre alta e pode aumentar a suscetibilidade às endotoxinas que causam choque, bem como lesão hepática, renal e miocárdica. Outras toxinas não identificadas podem desempenhar um papel. Não se sabe como essas toxinas têm acesso ao sistema circulatório. O uso de absorventes internos tem sido associado a essa síndrome, porém as evidências quanto ao mecanismo de entrada das toxinas permanecem obscuras. A inserção do absorvente poderia causar lesão da mucosa. Em geral, não são observadas ulcerações vaginais causadas por alterações de pressão, embora seja comum a presença de eritema vaginal. Esses superabsorventes internos podem causar obstrução da vagina, resultando em menstruação retrógrada e absorção peritoneal de bactérias ou toxinas. Os absorventes internos podem estar associados a um número aumentado de bactérias aeróbias, devido ao oxigênio retido nos espaços interfibrósos. Quanto mais tempo o absorvente permanecer no local, maior o risco de desenvolvimento dessa síndrome.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As manifestações clínicas da SCT são diversas, com base na ação da toxina do *S. aureus*. Os sinais e sintomas desenvolvem-se rapidamente, muitas vezes, em mulheres sadias sob os demais aspectos. As pacientes comumente afetadas apresentam febre, hipotensão e manifestações cutâneas. Outros sinais e sintomas incluem calafrios, mal-estar, cefaleia, faringite, mialgias, fadiga, vômitos, diarreia, dor abdominal e tontura ou síncope ortostática.

Durante as primeiras 48 horas de hospitalização, as pacientes podem desenvolver eritrodermia difusa, diarreia aquosa intensa, diminuição do débito urinário, cianose e edema das extremidades. Podem ocorrer sintomas neurológicos, como sonolência, confusão, irritabilidade, agitação e alucinações, secundariamente à isquemia e edema cerebrais.

Deve-se efetuar um exame da vagina; quando presente, o absorvente interno deve ser removido. Deve-se procurar a existência de lesões da mucosa, e deve-se obter uma cultura para *S. aureus*. Durante a convalescença, a descamação pode ser notável.

B. Achados laboratoriais

As anormalidades dos exames laboratoriais clínicos, geralmente, refletem o choque e a falência de órgãos. Pode não haver

leucocitose, porém a contagem total de neutrófilos maduros e imaturos habitualmente ultrapassa 90%. Verifica-se a presença de trombocitopenia e anemia nos primeiros dias, e os testes de coagulação podem ser anormais. Pode ocorrer desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada.

Outras anormalidades laboratoriais podem refletir falência de múltiplos órgãos com níveis elevados de ureia e creatinina, provas de função hepática elevadas e níveis aumentados de creatina fosfoquinase. A maioria dos exames laboratoriais normaliza-se dentro de 7-10 dias após o início da doença.

Apesar do isolamento do *S. aureus* da mucosa ou de locais de ferida na maioria das pacientes com SCT, esse achado não é necessário para estabelecer o diagnóstico, que é, em grande parte, clínico. O *S. aureus* é raramente isolado de hemoculturas. Devem-se obter culturas da mucosa e de locais de ferida para tentar isolar toxinas produzidas pelo *S. aureus*. Em geral, esses testes estão apenas disponíveis em laboratórios especializados.

► Diagnóstico diferencial

Devem-se considerar outras doenças sistêmicas caracterizadas por erupção cutânea, febre e complicações sistêmicas. A maioria das pacientes não tem uma fonte evidente de infecção, como incisão recente, abscesso de tecidos moles ou osteomielite, porém essas infecções precisam ser investigadas. A doença de Kawasaki de crianças pequenas é semelhante, mas não é tão grave. Deve-se excluir a escarlatina. A febre maculosa das Montanhas Rochosas, a leptospirose e o sarampo podem ser excluídos por testes sorológicos apropriados.

► Complicações

Podem ocorrer recidivas da SCT. Com frequência, esses casos são observados em pacientes que não foram tratadas com ciclos apropriados de antimicrobianos antiestafilocócicos ou que não desenvolveram uma resposta humoral apropriada às toxinas estafilocócicas. Em geral, os episódios recorrentes são mais leves do que a doença inicial. Pode ocorrer recidiva dentro de vários dias a meses após o episódio inicial.

► Tratamento

O tratamento de suporte agressivo constitui a base do tratamento bem-sucedido, e as pacientes devem ser tratadas em uma unidade de terapia intensiva. A ressuscitação hídrica agressiva é necessária e pode ser de até 10-20 L por dia. Podem ser necessários vasopressores, concentrados de hemácias e fatores da coagulação. É preciso remover qualquer corpo estranho na vagina, como tampão ou dispositivo intrauterino. A ventilação mecânica ou a hemodiálise podem ser necessárias se houver desenvolvimento de síndrome respiratória aguda ou insuficiência renal.

Embora não se saiba ao certo se os agentes antimicrobianos alteram a evolução da SCT, os antibióticos antiestafilocócicos são importantes para erradicar a infecção e evitar recidivas. Os antibióticos como a clindamicina, que suprimem a síntese de proteínas e, portanto, a síntese de toxinas, são mais eficazes do que os agentes ativos contra a parede celular, como os β -lactâmicos. As recomendações atuais, baseadas em estudos de animais e séries

de casos, são as que seguem. O tratamento tem duração habitual de 10-14 dias.

1. Tratamento empírico para todas as pacientes com suspeita de SCT — clindamicina, 600 mg IV a cada 8 horas, **mais** vancomicina, 30 mg/kg ao dia por via IV, em 2 doses fracionadas.

2. Pacientes com SCT e resultados de cultura/sensibilidade disponíveis

A. *S. AUREUS* SENSÍVEL À METICILINA — clindamicina, 600 mg IV, a cada 8 horas, **mais** oxacilina **ou** nafcilina, 2 g IV a cada 4 horas.

B. *S. AUREUS* RESISTENTE À METICILINA — clindamicina, 600 mg IV, a cada 8 horas, **mais** vancomicina, 30 mg/kg ao dia por via IV, em 2 doses fracionadas, **ou** linezolida, 600 mg por via oral ou IV, a cada 12 horas.

► **Prognóstico**

A morte associada à SCT ocorre habitualmente nos primeiros dias de hospitalização, mas pode ocorrer dentro de até 15 dias após a internação da paciente. Os casos fatais têm sido atribuídos a arritmias cardíacas refratárias, miocardiopatia, insuficiência respiratória irreversível e, raramente, sangramento causado por defeitos da coagulação, demonstrando a importância de uma boa assistência de suporte. A taxa de mortalidade relacionada com a SCT nos casos menstruais diminuiu desde que a síndrome foi reconhecida pela primeira vez, em 1980, de 5,5% em 1987 para 1,8% em 1996.

Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases, treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-110. PMID: 21160459.

44

Quimioterapia antimicrobiana

Shmuel Benenson, MD
Lisa Green, MD, MPH
Alan H. DeCherney, MD

A infecção microbiana sempre representou uma grave ameaça às pacientes obstétricas e ginecológicas. Entretanto, os progressos na terapia antimicrobiana levaram a reduções nas taxas de morbidade puerperal e pós-operatória e de mortalidade perinatal. Com efeito, o desenvolvimento dos antibióticos constitui um dos avanços mais importantes da medicina no século XX. Os antibióticos empíricos para infecções bacterianas melhoraram os sintomas e os resultados clínicos. Como consequência, os médicos prescrevem antibióticos com muita frequência e, algumas vezes, até mesmo quando não é necessário. Essa conduta levou ao uso excessivo e exagerado dos antibióticos, o que, por sua vez, determinou o aparecimento de bactérias resistentes a múltiplos fármacos. Os médicos precisam adotar uma conduta em que o tratamento antibiótico eficaz seja administrado a pacientes que apresentam infecções bacterianas, limitando, ao mesmo tempo, o uso de antibióticos quando estes não estão indicados.

SELEÇÃO DOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

Várias considerações são pertinentes no caso da maioria das infecções encontradas nas práticas obstétrica e ginecológica. Em primeiro lugar, as pacientes são, em sua maioria, geralmente saudáveis e não apresentam doenças debilitantes, à exceção de algumas pacientes idosas e as oncológicas. Em segundo lugar, o trato genital inferior (vagina e colo do útero) contém uma flora complexa (p. ex., anaeróbios, aeróbios gram-positivos e gram-negativos e *Candida*), enquanto o trato genital superior (útero, trompas uterinas e ovários) é estéril. As infecções que acometem o trato genital superior resultam habitualmente da disseminação da flora do trato genital inferior quando há ruptura anatômica do trato superior (p. ex., por doença sexualmente transmissível, por cirurgia ou durante o parto). Por esse motivo, as infecções, como a infecção pós-parto ou pós-operatória e a doença inflamatória pélvica, são, em sua maioria, polimicrobianas. Em terceiro lugar, devem-se obter culturas quando houver suspeita de infecção (p. ex., abscesso pélvico, corioamnionite), e a antibioticoterapia empírica direcionada contra os microrganismos potenciais está habitualmente indicada antes da obtenção dos resultados de

cultura. Todavia, em algumas infecções ginecológicas, devido a limitações laboratoriais, os resultados das culturas podem não ficar prontos a tempo, ou os exames podem nem sequer ser realizados. Em alguns casos, a intervenção cirúrgica ("controle da fonte"), mais do que o tratamento antibiótico ("controle antibiótico") constitui o principal componente do tratamento. Em quarto lugar, quando se procede a seleção de agentes antibióticos em uma mulher grávida, deve-se considerar o risco potencial para o feto.

São fornecidos cinco quadros como guias para a escolha dos antibióticos. Os Quadros 44-1 e 44-2 fornecem a classificação e as doses de antibióticos β -lactâmicos selecionados e antibióticos de outras classes. O Quadro 44-3 apresenta os principais efeitos adversos graves dos antibióticos usados comumente nas práticas obstétrica e ginecológica, assim como as categorias de risco dos agentes antimicrobianos durante a gravidez. O Quadro 44-4 fornece os fármacos recomendados e as alternativas contra bactérias selecionadas encontradas nas práticas obstétrica e ginecológica. Por fim, o Quadro 44-5 apresenta esquemas sugeridos para os principais diagnósticos clínicos.

As etapas descritas a seguir devem ser consideradas em cada paciente.

A. Diagnóstico infeccioso?

O médico deve procurar decidir, com bases clínicas, se a paciente tem uma infecção, ou se os sinais e sintomas são provocados por uma causa não infecciosa.

B. Microbiologia diagnóstica

Antes de iniciar o tratamento antimicrobiano para uma infecção suspeita, o médico deve sempre tentar obter amostras clínicas apropriadas para cultura, a fim de identificar o microrganismo etiológico infeccioso e a sua sensibilidade aos fármacos antimicrobianos. A coloração de gram dos fluidos corporais estéreis ou do líquido de abscesso constitui uma das ferramentas de maior utilidade disponível para direcionar um tratamento antibiótico empírico. Devem-se obter culturas do local suspeito de infecção, e, se a infecção for grave, devem-se coletar hemoculturas.

Quadro 44-1 Posologia de agentes β -lactâmicos selecionados

Classe, agente	Dose habitual para adultos na presença de função renal normal	Classe, agente	Dose habitual para adultos na presença de função renal normal
Penicilinas naturais		Carbopenênicos	
Penicilina G benzatina	600.000-1,2 milhão de unidades IM	Ertapenem	1 g IV a cada 24 h
Penicilina G	2-4 milhões de unidades IV a cada 4 h	Imipenem	0,5 g IV a cada 6 h; para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 1 g IV a cada 6-8 horas
Penicilina V	0,25-0,5 g VO, 2-4 vezes/dia	Meropenem	0,5-1 g IV a cada 8 h
Penicilinas antiestafilocócicas		Cefalosporinas, primeira geração	
Cloxacilina	0,25-0,5 g VO a cada 6 h; 1-2 g IV a cada 4 h	Cefadroxila	0,5-1 g VO a cada 12 h
Dicloxacilina	0,125-0,5 g VO a cada 6 h	Cefalexina	0,25-0,5 g VO a cada 6 h
Nafcilina	1-2 g IV a cada 4 h	Cefazolina	1-2 g IV a cada 8 h
Oxacilina	1-2 g IV a cada 4 h	Cefalosporinas, segunda geração	
Aminopenicilinas		Cefaclor	0,25-0,5 g VO a cada 8 h
Amoxicilina	250 mg a 1 g VO, 3 vezes/dia	Cefuroxima	0,25-0,5 g VO a cada 12 h; 0,75-1,5 g IV a cada 8 h
Ampicilina	0,25-0,5 g VO, 4 vezes/dia; 1-2 g IV a cada 4 h	Cefotetana	1-3 g IV a cada 12 h
Penicilinas antipseudomonas		Cefoxitina	IV 1 g a cada 8 h-2 g a cada 4 h
Piperacilina	3-4 g IV a cada 4-6 horas	Cefalosporinas, terceira geração	
Ticarcilina	3 g IV a cada 4-6 horas	Cefixima	400 mg VO a cada 12-24 horas
β-lactâmico + inibidor da β-lactamase		Cefotaxima	1-2 g IV a cada 8 h
Amoxicilina/ácido clavulânico	500 mg/125 mg 1 comprimido VO, 3 vezes/dia; 875/125 mg 1 comprimido VO, 2 vezes/dia; 1 g/200 mg IV a cada 6-8 horas	Ceftriaxona	1 g IV 1 vez/dia; para meningite bacteriana, 2 g, a cada 12 h
Ampicilina/sulbactam	1,5-3 g IV a cada 6 h	Ceftazidima	1-2 g IV a cada 8 h
Piperacilina/tazobactam	3,375 g ou 4,5 g IV a cada 6-8 horas	Cefalosporinas, quarta geração	
Ticarcilina/ácido clavulânico	3,1 g IV a cada 4-8 horas	Cefepima	1-2 g IV a cada 12 h
Monobactâmicos			
Aztreonam	1-2 g IV a cada 6-8 horas		

IM, via intramuscular; IV, via intravenosa; VO, via oral.

C. O patógeno

Deve-se definir o patógeno (ou patógenos) mais provável responsável pela infecção. Essa avaliação baseia-se em informações clínicas e na epidemiologia (p. ex., idade, órgão acometido, infecções adquiridas na comunidade vs. hospitalar; Quadro 44-5).

D. Tratamento antibiótico empírico orientado pelo patógeno

A seleção da terapia antimicrobiana inicial apropriada é de alta prioridade. Com base no patógeno provável causador da infecção e nos padrões locais de sensibilidade, o médico deve escolher um fármaco (ou uma associação de fármacos) que provavelmente será efetivo contra o microrganismo suspeito.

E. Outros fatores que influenciam a escolha do antibiótico

1. Existe alguma alergia a antibióticos?
2. Gravidez: escolher os antibióticos para uma gestante de acordo com o sistema de classificação de fármacos para uso na gravidez da US Food and Drug Administration (FDA) (Quadro 44-3).
3. A insuficiência renal pode afetar não apenas a escolha do antibiótico, mas também a sua posologia.
 - a. As doses de antibióticos principalmente excretados pelos rins (p. ex., β -lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas) devem ser modificadas com base na depuração da creatinina.

Quadro 44-2 Posologia de agentes microbianos selecionados distintos dos β -lactâmicos

Classe, agente	Dose habitual para adultos na presença de função renal normal
Aminoglicosídeos¹	
Gentamicina, tobramicina	5 mg/kg 1 vez/dia; 1,7 mg/kg a cada 8 horas
Amicacina	15 mg/kg 1 vez/dia; 7,5 mg/kg a cada 12 horas
Fluoroquinolonas	
Ciprofloxacino	250-500 mg VO 2 vezes/dia; 400 mg IV 2 vezes/dia ²
Ofloxacino	200-400 mg VO/IV 2 vezes/dia
Gatifloxacino	200-400 mg VO/IV a cada 24 horas
Levofloxacino	250-750 mg VO/IV a cada 24 horas
Moxifloxacino	400 mg VO/IV a cada 24 horas
Macrolídeos	
Eritromicina	0,25-0,5 g VO a cada 6 horas; 0,25-1,0 g IV a cada 6 horas
Roxitromicina	150 mg VO a cada 12 horas
Claritromicina	0,25-0,5 g VO a cada 12 horas
Azitromicina	VO ou IV. Comprimidos de 250 mg. A dose varia de acordo com a indicação. Ver o texto.
Tetraciclínas	
Doxiciclina	100 mg VO (ou IV) 1 ou 2 vezes/dia
Tetraciclina	250-500 mg VO a cada 6 horas
Tigeciclina	100 mg IV; em seguida, 50 mg IV a cada 12 horas
Clindamicina	300-450 mg VO a cada 6-8 horas; 600-900 mg IV a cada 8 horas
Metronidazol	500 mg VO (ou IV) a cada 8 horas
Glicopeptídeos	
Vancomicina ¹	15-20 mg/kg IV a cada 12 horas
Linezolida	600 mg VO/IV a cada 12 horas
Sulfametoxazol-trimetoprima	Para ITU, 960 mg VO, a cada 12 horas
Antissépticos urinários	
Nitrofurantoina	100 mg VO 4 vezes/dia ³
Fosfomicina	Dose única de 3 g VO

IV, via intravenosa; VO, via oral; ITU, infecção do trato urinário.

¹ É necessário monitorar os níveis séricos do fármaco.

² Para *Pseudomonas aeruginosa*, 400 mg a cada 8 horas.

³ A nitrofurantoina na forma de combinação de macrocristais/sal monohidratado, 100 mg (cápsulas de nitrofurantoina, Macrobid), é administrada a cada 12 horas.

b. A função renal deve ser monitorada em pacientes tratados com antibióticos potencialmente nefrotóxicos (p. ex., aminoglicosídeos).

c. Os níveis séricos de antibióticos devem ser monitorados a cada 2 a 4 dias quando for administrado um aminoglicosídeo ou vancomicina.

4. Gravidade da doença: em pacientes gravemente doentes, o espectro do esquema antibiótico empírico precisa incluir uma cobertura para patógenos potencialmente resistentes.

F. Via de administração

Os antibióticos por via intravenosa (IV) são preferidos para infecções graves. O tratamento oral mostra-se eficaz para infecções leves a moderadamente graves, bem como para completar a terapia iniciada com antibióticos IV. Para alguns antibióticos, a absorção após a sua administração oral depende da proximidade da ingestão de alimentos (p. ex., a amoxicilina-clavulanato e a doxiciclina devem ser administradas imediatamente após a ingestão de alimentos, enquanto o sulfametoxazol-trimetoprima deve ser tomado entre as refeições).

G. Resultados laboratoriais e resposta clínica

Com base nos resultados laboratoriais (p. ex., culturas e testes de sensibilidade) e na resposta clínica da paciente, deve-se considerar a conveniência de modificar o esquema antimicrobiano. A mudança de um fármaco de amplo espectro para outro de espectro estreito deve ser efetuada, se possível. É importante avaliar a resposta clínica da paciente antes de efetuar mudanças baseadas nos resultados de cultura. Os resultados laboratoriais não devem anular automaticamente o julgamento clínico.

H. Duração do tratamento antimicrobiano

Em geral, o tratamento antimicrobiano eficaz leva a uma acentuada melhora clínica dentro de poucos dias. Todavia, pode ser necessário manter o tratamento por períodos variáveis para obter a cura. A duração da terapia depende do julgamento clínico. Para a maioria das infecções, a duração varia de 5-7 até 10-14 dias. Para a maioria das infecções pós-operatórias e puerperais, os antibióticos IV podem ser suspensos depois que a paciente estiver sem febre por 24-48 horas. A mudança da administração IV para a via oral pode ser feita se a paciente puder alimentar-se e se a absorção não for interrompida.

I. Reações adversas

Em certas ocasiões, a administração de fármacos antimicrobianos está associada a reações indesejáveis (Quadro 44-3). Essas reações podem ser divididas em três grupos.

1. Hipersensibilidade — as reações mais comuns consistem em febre e *rashes* cutâneos. Os distúrbios hematológicos ou hepáticos e a anafilaxia são raros.

2. Toxicidade direta — os sintomas mais comuns consistem em náusea, vômitos e diarreia. As reações tóxicas mais graves incluem comprometimento da função renal, hepática ou hematopoiética.

Quadro 44-3 Efeitos adversos principais ou graves de antibióticos comumente usados nas práticas obstétrica e ginecológica e categorias de risco para gravidez

Antibiótico	Efeitos adversos principais ou graves	Categorias para gravidez da FDA ¹
β-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos)	Hipersensibilidade de tipo tardio (erupções, febre); tipo imediato (anafilaxia); convulsões em altas concentrações	B (imipenem, C)
Aminoglicosídeos	Nefrotoxicidade, ototoxicidade	D
Fluoroquinolonas	GI; prolongamento do QT	C
Macrolídeos	GI; interações medicamentosas (principal preocupação — prolongamento do QT)	Eritromicina/azitromicina, B Clarithromicina, C
Tetraciclina	GI; esofagite (tomar o medicamento na posição sentada e com uma quantidade adequada de líquido); fototoxicidade (evitar a exposição intensa ao sol)	D
Clindamicina	GI; doença associada ao <i>Clostridium difficile</i> ²	B
Metronidazol	Intolerância ao álcool; gosto metálico desagradável; raramente, neuropatia periférica com uso prolongado	B
Vancomicina	“Síndrome do homem vermelho” (quando infundida rapidamente, não alérgica); erupção alérgica em 5% dos casos; nefrotoxicidade (quando são utilizadas altas doses ou na coadministração com aminoglicosídeos)	C
Linezolida	Mielossupressão reversível (i.e., trombocitopenia, anemia e neutropenia); mais frequentemente depois de mais de 2 semanas de tratamento	C
SMX-TMP	Rash cutâneo (mais raramente, síndrome de Stevens-Johnson); GI; hemólise na deficiência de G6PD	C
Nitrofurantoína	Rashes cutâneos (1-5% dos casos); pneumonite e polineuropatias (mais comuns no indivíduo idoso)	B
Fluconazol	Erupções; náusea e vômitos	C
Aciclovir, fanciclovir, valaciclovir	O aciclovir por via intravenosa pode causar flebite; nefrotoxicidade (5%). Pode ser evitada com pré-hidratação adequada	B

FDA, Food and Drug Administration; G6PD, glicose-6-fosfato desidrogenase; GI, gastrointestinal; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima.

¹Categorias da FDA: **A**, estudos realizados em mulheres grávidas, nenhum risco; **B**, estudos realizados em animais, nenhum risco; nenhum estudo adequado conduzido em mulheres grávidas; **C**, estudos em animais mostram toxicidade; nenhum estudo adequado conduzido em seres humanos; todavia, os benefícios potenciais podem justificar o uso do fármaco em mulheres grávidas, apesar dos riscos potenciais; **D**, evidências de risco em seres humanos, porém os benefícios podem superar esses riscos; **X**, os riscos claramente superam os benefícios potenciais.

²A doença associada ao *Clostridium difficile* (colite pseudomembranosa) pode resultar do uso de qualquer antibiótico.

3. Supressão — supressão da flora microbiana normal e “superinfecção” por microrganismos resistentes a fármacos (como *Clostridium difficile*).

J. Ausência de melhora

Quando a paciente não melhora apesar do tratamento antibiótico adequado, conforme determinado pelos resultados de cultura, devem-se considerar as seguintes possibilidades:

1. Presença de abscesso não drenado, hematoma ou corpo estranho.
2. Dose de antibiótico ou via de administração inadequadas.
3. Baixa concentração do antibiótico no local de infecção (p. ex., sistema nervoso central [SNC]).

4. Desenvolvimento de microrganismo resistente ou tolerante a fármacos.

5. Participação de dois ou mais microrganismos no processo infeccioso, dos quais apenas um foi inicialmente detectado e usado para a seleção do fármaco.

FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

1. Penicilinas

As penicilinas estão entre os fármacos antimicrobianos mais amplamente usados. O termo penicilina é um termo genérico para referir-se a um grande grupo de substâncias antimicrobianas, todas as quais compartilham um núcleo químico comum, que

Quadro 44-4 Agentes antimicrobianos recomendados e alternativos contra bactérias selecionadas encontradas nas práticas obstétrica e ginecológica

Agente etiológico suspeito ou comprovado	Fármaco(s) recomendado(s)	Fármaco(s) alternativo(s)
Cocos gram-negativos <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefixima, ceftriaxona	Espectinomicina, azitromicina. Alta prevalência de resistência à quinolona na Ásia e nos EUA Tratar também <i>Chlamydia trachomatis</i>
Cocos gram-positivos <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina ¹	Cefalosporinas de primeira/segunda gerações, macrolídeo, clindamicina, vancomicina
<i>Streptococcus</i> β-hemolítico (p.ex., grupos A, B, C, G)	Penicilina (alguns acrescentam a clindamicina nas infecções graves dos grupos A ou B)	Todos os β-lactâmicos, macrolídeo
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicilina + gentamina (ou estreptomicina)	Vancomicina + gentamicina (ou estreptomicina)
<i>Staphylococcus aureus</i> , sensível à meticilina	Oxacilina, nafcilina	Cefalosporina de primeira geração, vancomicina, clindamicina
<i>Staphylococcus aureus</i> , resistente à meticilina	Vancomicina	SMX-TMP, linezolida, daptomicina, tigeciclina
Bastonetes gram-negativos <i>Acinetobacter baumannii</i>	Imipenem (aumento da resistência)	Ampicilina/sulbactam; colistina
Enterobacteriaceae (p.ex., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , espécies de <i>Enterobacter</i> , etc)	Os fármacos variam de acordo com o contexto clínico. Ver o texto.	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	β-lactâmico antipseudomonas (p. ex., piperacilina, ceftazidima); ciprofloxacino; imipenem; meropenem	Para infecções graves, usar uma associação de β-lactâmico antipseudomonas + aminoglicosídeo (p. ex., gentamicina, ampicilina)
Bastonetes gram-positivos <i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina ± gentamicina	SMX-TMP
Anaeróbios <i>Actinomyces israelii</i>	Ampicilina ou penicilina	Doxiciclina, ceftriaxona
Anaeróbios da orofaringe	Penicilina	Metronidazol, clindamicina, cefalosporina
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol	Cefoxitina, cefotetana, β-lactâmico + inibidores da β-lactamase, carbapenêmico (resistência à clindamicina 20%)
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol	Vancomicina VO (nos casos graves)
<i>Clostridium perfringens</i>	Penicilina G ± clindamicina	Doxiciclina
Outros <i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxiciclina/azitromicina	Clindamicina IV
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Doxiciclina	Macrolídeo, quinolona
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Ceftriaxona, azitromicina	Ciprofloxacino
Espécies de <i>Mycoplasma</i>	Macrolídeo, quinolona	Doxiciclina

¹ Para cepas de sensibilidade intermediária à penicilina, usar penicilina em altas doses (exceto para a meningite). Para cepas resistentes à penicilina, usar vancomicina.

IV, via intravenosa; VO, via oral; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima.

Quadro 44-5 Esquemas de tratamento para infecções selecionadas nas práticas obstétrica e ginecológica

Diagnóstico clínico	Etiologias	Esquema recomendado	Esquema alternativo/Comentários
Cancroide (cancro mole)	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Ceftriaxona, 250 mg IM em dose única, ou azitromicina, 1 g VO, em dose única	Ciprofloxacino, 500 mg VO, 2 vezes/dia x 3 dias
Uretrite não gonocócica	Comuns: clamídias, <i>Mycoplasma hominis</i> . Outras: <i>Trichomonas</i> , herpes vírus simples (HSV), <i>Mycoplasma genitalium</i>	Doxiciclina, 100 mg VO 2 vezes/dia x 7 dias, ou azitromicina, 1 g VO, em dose única Avaliar e tratar o parceiro sexual	Ofloxacino, 300 mg VO, 2 vezes/dia x 7 dias, ou levofloxacino, 500 mg VO, 1 vez/dia x 7 dias
Uretrite/cervicite gonorréica	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (em 50% dos casos, presença concomitante de <i>Chlamydia trachomatis</i> ; tratar ambos os agentes etiológicos)	(Ceftriaxona, 125 mg IM em dose única, ou cefixima, 400 mg VO em dose única) MAIS (azitromicina, 2 g VO em dose única, ou doxiciclina, 100 mg VO a cada 24 horas x 7 dias)	Espectinomicina, 2 g IM x 1 para <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Herpes genital			
Episódio inicial	Herpes vírus simples	Aciclovir, 400 mg VO, 3 vezes/dia x 7-10 dias, ou valaciclovir, 1 g VO, 2 vezes/dia x 7-10 dias, ou fanciclovir, 250 mg VO, 3 vezes/dia x 7-10 dias	Pode-se utilizar o aciclovir IV (5 mg/kg a cada 8 h x 5-7 dias) em pacientes hospitalizadas com infecção primária grave pelo HSV
Recorrências periódicas	Tratamento episódico. Iniciar o tratamento dentro de 1 dia após o aparecimento da lesão ou durante o pródrômo.	Aciclovir, 800 mg VO, 3 vezes/dia x 2 dias, ou valaciclovir, 500 mg VO, 2 vezes/dia x 3 dias, ou fanciclovir, 1 g VO, 2 vezes/dia, x 1 dia	A atividade e os efeitos colaterais do valaciclovir e do fanciclovir assemelham-se aos do aciclovir
Recorrências frequentes	Tratamento supressor crônico	Aciclovir, 400 mg VO 2 vezes/dia, ou fanciclovir, 250 mg VO 2 vezes/dia, ou valaciclovir, 1 g VO a cada 24 h	
Linfogranuloma venéreo	<i>Chlamydia trachomatis</i> (sorovariantes L1-3)	Doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia x 21 dias	Eritromicina, 500 mg VO, 4 vezes/dia x 21 dias
Sífilis			
Recente: menos de 1 ano	<i>Treponema pallidum</i>	Penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades IM x 1. Durante a gravidez, constitui a única opção. Dessensibilizar se houver alergia à penicilina.	Doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia x 14 dias, ou ceftriaxona, 1 g IM/IV a cada 24 h x 10 dias
Tardia: mais de 1 ano		Penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades IV a cada semana x 3.	Doxiciclina, 100 mg VO 2 vezes/dia x 28 dias. Considerar a neurosífilis.
Amnionite, aborto séptico, endometrite puerperal precoce	Bacteroides, estreptococos (dos grupos A, B), <i>Chlamydia trachomatis</i> , Enterobacteriaceae	Várias opções: [cefotaxima ou (cefuroxima + metronidazol) ou β-lactâmico + inibidor da β-lactamase] + doxiciclina	Clindamicina + gentamicina
Actinomicose (abscesso tubo-ovariano)	<i>Actinomyces israelii</i>	Penicilina G, 10-20 milhões de unidades/dia IV x 4-6 semanas; em seguida, penicilina V, 2-4 g/dia VO x 3-6 meses	Doxiciclina ou ceftriaxona ou clindamicina Remover o dispositivo intrauterino

(continua)

Quadro 44-5 Esquemas de tratamento para infecções selecionadas nas práticas obstétrica e ginecológica (*continuação*)

Diagnóstico clínico	Etiologias	Esquema recomendado	Esquema alternativo/Comentários
Doença inflamatória pélvica			
Ambulatorial	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , clamídia, <i>Bacteroides</i> , estreptococos, Enterobacteriaceae	(Ceftriaxona, 250 mg IM/IV 1 dose) em seguida (doxiciclina, 100 mg VO 2 vezes/dia ± metronidazol, 500 mg VO 2 vezes x 14 dias)	(Amoxicilina-clavulanato, 875 mg VO, 2 vezes/dia + doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia) x 14 dias
Com paciente internada		(Cefoxitina, 2 g IV a cada 6 horas + doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia) x 14 dias	(Clindamicina, 900 mg IV, a cada 8 h + gentamicina, 5 mg/kg 1 vez/dia + doxiciclina, 100 mg VO 2 vezes/dia) x 14 dias
Vaginite			
Candidíase	<i>Candida albicans</i> mais comum (outras, <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida tropicalis</i>)	Fluconazol, 150 mg VO em dose única (para episódios recorrentes, fluconazol, 150 mg VO a cada semana)	Azólicos intravaginais (diversas preparações). Para resistência aos azólicos, ácido bórico
Tricomoníase	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazol, 2 g VO em dose única ou 500 mg VO 2 vezes/dia x 7 dias	Tratar o parceiro sexual masculino
Vaginose bacteriana	<i>Gardnerella vaginalis</i> , outros anaeróbios	Metronidazol, 0,5 g VO 2 vezes/dia x 7 dias, ou gel vaginal x 5 dias	Clindamicina, 0,3 g VO 2 vezes/dia x 7 dias, ou creme ou óvulos vaginais de clindamicina
Infecção do trato urinário			
Aguda não complicada	Enterobacteriaceae, <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , enterococos (incomuns)	SMX-TMP, 960 mg VO 2 vezes/dia x 3 dias (se a resistência local ao SMX-TMP for >20%, ciprofloxacino, 250 mg VO 2 vezes/dia x 3 dias)	Nitrofurantoína, 100 mg VO 2 vezes/dia x 5 dias, ou dose única de 3 g de fosfomicina
Recorrente (em mulheres jovens)	Iguais	Erradicar a infecção; em seguida, SMX-TMP, 480 mg VO a cada 24 h, a longo prazo	Dose única de dois comprimidos de SMX-TMP de 960 mg com o aparecimento dos sintomas, ou um comprimido de 960 mg após a relação sexual; nitrofurantoína, 50-100 mg VO diariamente ao deitar ou após a relação sexual

IM, via intramuscular; IV, via intravenosa; VO, via oral; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima.

consiste em um anel tiadiazina, o anel β -lactâmico, e em uma cadeia lateral; daí o sinônimo “ β -lactâmicos” utilizado para o grupo como um todo (i.e., penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos). O anel é essencial para a atividade antibacteriana, enquanto a cadeia lateral determina o espectro antibacteriano e as propriedades farmacológicas de determinada penicilina (Quadro 44-1). Em consequência do anel comum, existe um alto potencial de sensibilidade cruzada alérgica entre as penicilinas. Todos os antibióticos β -lactâmicos inibem a formação da parede celular microbiana. Por meio de sua ligação a proteínas na parede celular (proteínas de ligação à penicilina), eles bloqueiam a reação de transpeptidação final na síntese de peptidoglicano da parede celular. Essa reação resulta em morte da célula bacteriana; por conseguinte, a penicilina é bactericida.

O mecanismo mais comum de resistência bacteriana à penicilina é a produção de uma enzima β -lactamase, que destrói o anel

β -lactâmico. Este é o principal mecanismo de resistência à penicilina do *Staphylococcus aureus*, do *Bacteroides fragilis* e das Enterobacteriaceae. Quando a penicilina é associada a um inibidor da β -lactamase, ela pode escapar desse mecanismo de degradação.

► Farmacocinética (absorção, distribuição e excreção)

Os compostos ácido-lábeis são pouco absorvidos e, portanto, são administrados apenas por via parenteral (penicilina G, penicilinas antipseudomonas). Os compostos estáveis em meio ácido variam quanto a seu grau de absorção após administração oral (50% para a cloxacilina, 60% para a penicilina V e 75% para a amoxicilina). Para diminuir a ligação aos alimentos, deve-se estabelecer um intervalo de pelo menos 1 hora antes ou depois da ingestão de alimentos para a maioria das penicilinas orais.

Após a sua absorção, as penicilinas são amplamente distribuídas nos fluidos e tecidos corporais (pulmão, fígado, rim, músculo, osso e placenta). Os níveis de penicilinas nos abscessos e no líquido peritoneal são suficientes na presença de inflamação. Em muitos tecidos, as concentrações de penicilina são iguais aos níveis séricos. São encontrados níveis mais baixos no SNC; todavia, na presença de inflamação ativa das meninges, como na meningite bacteriana, os níveis de penicilina no líquido cerebrospinal ultrapassam 1 a 10% as concentrações séricas.

A maioria das penicilinas é rapidamente excretada pelos rins na urina — 90% por secreção tubular, resultando em níveis muito altos na urina. A ocorrência de uma redução significativa da função renal precisa ser considerada na administração da maioria das penicilinas.

► Indicações, posologia e vias de administração

A. Penicilina G, penicilina V

Nas práticas obstétrica e ginecológica, a penicilina constitui o fármaco de escolha para o tratamento das infecções causadas por estreptococos dos grupos A e B, *Treponema pallidum* (agente etiológico da sífilis), clostrídeos e actinomicose. As infecções graves causadas por enterococos devem ser tratadas por uma associação sinérgica de ampicilina (ou penicilina G) e gentamicina. A penicilina não é recomendada para o tratamento da *Neisseria gonorrhoeae*, devido à resistência disseminada.

1. **A penicilina G aquosa** é administrada por via intravenosa e produz altos níveis sanguíneos, porém é excretada rapidamente. Por esse motivo, nas infecções graves, deve ser administrada a cada 4 horas (6 vezes/dia). Em adultos com função renal normal, utiliza-se uma dose de 18-24 milhões de unidades por dia, e em outras infecções, administra-se uma dose de 9-12 milhões de unidades.
2. **A penicilina G benzatina** é um sal insolúvel, que é injetado por via intramuscular para formar um depósito que produz níveis muito baixos do fármaco por períodos prolongados de tempo (i.e., 3-4 semanas). Uma injeção de 2,4 milhões de unidades por via intramuscular, uma vez por semana, durante 1 ou 3 semanas, constitui o tratamento recomendado para a sífilis nos estágios recente e tardio, respectivamente.
3. **A penicilina V** consiste em uma pequena modificação da cadeia lateral da penicilina G, o que possibilita a sua resistência à decomposição pelo ácido gástrico. Por conseguinte, pode ser administrada por via oral. A penicilina V está indicada para infecções menores (p. ex., faringite por *Streptococcus* do grupo A), em doses diárias de 1-2 g (500 mg de penicilina V correspondem a 800.000 unidades).

B. Amoxicilina, ampicilina, ticarcilina, piperacilina

Foram efetuadas várias modificações da cadeia lateral da penicilina para obter uma maior atividade dessas penicilinas de “amplo espectro”.

1. **A amoxicilina e a ampicilina**, além de sua atividade contra microrganismos sensíveis à penicilina, são mais ativas do

que a contra enterococos e *Listeria monocytogenes*. Devido à resistência bacteriana disseminada entre as Enterobacteriaceae, esses fármacos só podem ser administrados contra Enterobacteriaceae (p. ex., no tratamento de infecções do trato urinário) após a realização de testes de sensibilidade. São ineficazes contra *Pseudomonas aeruginosa*.

A amoxicilina está disponível apenas para uso oral, em doses diárias de 1,0 g a cada 8 horas. A amoxicilina substituiu a ampicilina oral. A ampicilina IV é administrada em uma dose de 1-2 g, a cada 4 horas (i.e., 6-12 g diariamente), dependendo do microrganismo envolvido, bem como da gravidade e do local da infecção.

2. **A ticarcilina e a piperacilina** foram introduzidas para bactérias gram-negativas. Elas são ativas contra numerosas Enterobacteriaceae e também contra *P. aeruginosa*. Devido ao rápido desenvolvimento de resistência, é necessário efetuar um teste de sensibilidade. O seu espectro contra microrganismos gram-positivos se assemelha ao da ampicilina. Para a infecção grave causada por *P. aeruginosa*, prefere-se a piperacilina (é 4 vezes mais ativa contra *P. aeruginosa*), e é necessária a adição de um aminoglicosídeo para diminuir a probabilidade de emergência de resistência.

Esses fármacos são apenas administrados por via IV: piperacilina, 4 g a cada 6 horas, e ticarcilina, 3 g a cada 4 horas.

C. Penicilinas resistentes à β -lactamase

Esses fármacos, que são resistentes à destruição pela β -lactamase, são usados primariamente no tratamento de infecções causadas por *S. aureus* produtor de β -lactamase. São também ativos contra outros aeróbios gram-positivos (p. ex., *Streptococcus* do grupo A, *Streptococcus pneumoniae*), porém inferiores à penicilina contra esses microrganismos. Não são ativos contra as Enterobacteriaceae nem contra os enterococos.

1. Oraís — a cloxacilina ou a dicloxacilina podem ser administradas em doses de 0,25-1,0 g a cada 6 horas para o tratamento de infecções estafilocócicas brandas ou localizadas. A ingestão de alimentos interfere acentuadamente na absorção desses fármacos, de modo que é preciso estabelecer um intervalo de pelo menos 1 hora antes ou depois da ingestão de alimento.

2. IV — a nafcilina, a oxacilina e a cloxacilina constituem os fármacos de escolha para o tratamento das infecções sistêmicas graves por *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA). A dose habitual é de 6-12 g/dia (1-2 g, a cada 4 horas), dependendo da gravidade da infecção. Como esses fármacos são excretados principalmente por mecanismos hepáticos, não há necessidade de redução da dose na presença de insuficiência renal (é necessária uma pequena redução da dose de cloxacilina na insuficiência renal grave); todavia, em caso de insuficiência hepática, é necessária uma redução da dose.

D. Associações de penicilinas e inibidores da β -lactamase

Tendo em vista que o principal mecanismo de resistência bacteriana contra a penicilina consiste na produção de β -lactamase, um

inibidor da β -lactamase foi associado a diversas penicilinas. Esse inibidor liga-se de modo irreversível à β -lactamase e, assim, permite que a penicilina livre exerça sua atividade antibacteriana.

Além de sua atividade contra os microrganismos sensíveis ao componente penicilina (p. ex., estreptococos, enterococos), essas associações são também efetivas contra MSSA, *B. fragilis* e numerosas Enterobacteriaceae (algumas espécies de Enterobacteriaceae produzem β -lactamases que são resistentes a esses inibidores). Esses fármacos não são ativos contra o *S. aureus* resistente à metilicina (MRSA) nem contra enterococos resistentes à vancomicina (VRE), visto que o seu mecanismo de resistência é diferente.

Devido a seu amplo espectro de atividade contra bactérias envolvidas nas infecções pélvicas (p. ex., anaeróbios, Enterobacteriaceae, enterococos), essas combinações têm sido bem-sucedidas em muitas circunstâncias.

1. Oraís — a amoxicilina-clavulanato é a única associação oral disponível. Deve ser administrada no início da refeição para diminuir os efeitos colaterais gastrintestinais. A dose é de 500 mg de amoxicilina e 125 mg de clavulanato, 3 vezes/dia, ou 875 mg de amoxicilina e 125 mg de clavulanato, a cada 12 horas.

2. IV — dispõe-se de quatro associações por via parenteral, que diferem no seu espectro de atividade contra microrganismos gram-negativos. A **amoxicilina-clavulanato** (amoxicilina 1,0 g, clavulanato 200 mg) e a **ampicilina-sulbactam** (ampicilina 2,0 g, sulbactam 1,0 g) são administradas 3 vezes/dia e mostram-se ativas contra numerosos microrganismos gram-negativos, mas não contra *P. aeruginosa*. A ampicilina-sulbactam é algumas vezes ativa contra o *Acinetobacter baumannii* resistente. A **ticarcilina-clavulanato** (ticarcilina 3,0 g, clavulanato 0,1 g), administrada 4-6 vezes/dia, e a **piperacilina-tazobactam** (piperacilina 4,0 g, tazobactam 0,5 g), administrada 3-4 vezes/dia, também são ativas contra *P. aeruginosa*. A piperacilina-tazobactam é a que apresenta o maior espectro contra microrganismos gram-negativos entre esses quatro agentes.

► Efeitos adversos das penicilinas

Os efeitos colaterais graves das penicilinas são devidos, em sua maioria, à hipersensibilidade.

A. Alergia

Ocorrem reações alérgicas à penicilina em 1-10% dos pacientes.

1. As reações mais frequentes (80-90%) são reações tardias, que surgem dentro de vários dias após o início do tratamento. Os sinais clínicos comuns consistem em erupções morbiliforme e febre, mas também eosinofilia e nefrite intersticial (os sintomas gastrintestinais não constituem um sinal de alergia)
2. As reações imediatas (dentro de 1 hora) ocorrem em consequência da liberação de histamina por mastócitos sensibilizados pela imunoglobulina (Ig)E. Estas são as reações mais perigosas; todavia, felizmente, são raras (0,05%). As reações imediatas podem estar associadas a urticária, angioedema, edema de laringe, broncospasmo e anafilaxia.
3. As reações aceleradas ocorrem nas primeiras 1-72 horas e, à exceção do edema de laringe, não são potencialmente fatais.

A paciente alérgica à penicilina (qualquer agente do grupo das penicilinas; considerar os produtos tanto comerciais quanto genéricos) deve ser considerada alérgica a outras penicilinas (a não ser que os testes cutâneos provem o contrário). O risco de alergia cruzada a uma cefalosporina é estimado em 10% e a um carbapenêmico, em 1%. Na paciente com história de reação tardia leve à penicilina, podem-se utilizar cefalosporinas. Se houver uma história de alergia imediata às penicilinas, as cefalosporinas não devem ser administradas (a não ser que se tenha realizado um teste cutâneo com cefalosporinas).

Nas circunstâncias em que a penicilina constitui claramente o fármaco de escolha, e quando os medicamentos alternativos são provavelmente menos efetivos, pode-se utilizar com segurança um protocolo de dessensibilização oral. Uma dessas indicações é o tratamento de uma mulher grávida com sífilis.

B. Toxicidade

Os níveis sanguíneos elevados de penicilina podem resultar em altos níveis no líquido cefalorraquiano. Isso pode ocorrer quando são administradas altas doses na presença de insuficiência renal, podendo resultar em convulsões. As penicilinas administradas em altas doses por via oral podem resultar em distúrbios gastrintestinais, particularmente náusea e diarreia. Esses sintomas são mais pronunciados com a amoxicilina ou amoxicilina-clavulanato por via oral. As penicilinas podem causar colite pseudomembranosa.

2. Cefalosporinas

As cefalosporinas são agentes bactericidas que inibem a síntese da parede celular bacteriana, de modo semelhante às penicilinas. Fazem parte da família dos β -lactâmicos. As cefalosporinas consistem em um anel β -lactâmico ligado a um anel de di-hidrotiazolina. Substituições dos grupos químicos em várias posições da estrutura básica resultaram em numerosos fármacos com propriedades farmacológicas e atividades antimicrobianas variáveis. Em pacientes com comprometimento da função renal, é necessário efetuar um ajuste da dose com a maioria das cefalosporinas (exceto a ceftriaxona).

As cefalosporinas foram divididas em três (ou quatro) grupos ou "gerações" principais, com base principalmente em sua atividade antibacteriana (Quadro 44-1):

1. As cefalosporinas de primeira geração exibem boa atividade contra microrganismos gram-positivos aeróbios (estreptococos, MSSA; exceto enterococos) e muitas bactérias gram-negativas adquiridas na comunidade.
2. As cefalosporinas de segunda geração apresentam um espectro ligeiramente mais amplo contra bactérias gram-negativas (p. ex., cefuroxima), e algumas também são ativas contra anaeróbios (p. ex., cefoxitina).
3. As cefalosporinas de terceira e quarta gerações podem ser divididas em dois subgrupos: um tipo (i.e., ceftriaxona, cefotaxima) apresenta atividade significativa contra bactérias gram-positivas, bem como atividade contra bactérias gram-negativas adquiridas na comunidade (exceto *P. aeruginosa*); o outro tipo (i.e., ceftazidima) é menos ativo contra

microrganismos gram-positivos, porém apresenta atividade de amplo espectro contra bactérias gram-negativas, incluindo *P. aeruginosa*. A cefepima, uma cefalosporina de quarta geração, mostra-se ativa contra bactérias tanto gram-positivas quanto gram-negativas, incluindo *P. aeruginosa*.

Nem todas as cefalosporinas encaixam-se perfeitamente nessa classificação, e existem exceções à caracterização geral dos fármacos em cada uma das gerações. Entretanto, a classificação das cefalosporinas por gerações é útil para fins de discussão. Nessa parte, será abordado apenas um número limitado de agentes que demonstram ser particularmente úteis.

Os mecanismos mais comuns de resistência consistem na produção de β -lactamases, alteração das proteínas de ligação às penicilinas (PLP) e alterações da membrana externa. Algumas das β -lactamases são mediadas por plasmídios, ao passo que outras são induzíveis e mediadas por cromossomos (espécies de *Enterobacter*, espécies de *Citrobacter*, *P. aeruginosa*), levando a fracassos do tratamento e emergência de resistência em microrganismos isolados inicialmente sensíveis. A resistência do *S. aureus* à metilicina e às cefalosporinas é mediada por uma alteração da PLP. As β -lactamases de espectro ampliado (ESBL) foram reconhecidas no início de 1980. Conferem resistência a quase todas as cefalosporinas e penicilinas (mesmo àquelas que parecem sensíveis *in vitro*), mas não aos carbapenêmicos. O indício para a presença de ESBL é a resistência de uma Enterobacteriaceae a uma ou a todas as cefalosporinas de terceira geração. Hoje, a maioria dos laboratórios efetua um teste específico (difusão em duplo disco) para identificar um microrganismo produtor de ESBL.

► Indicações, posologia e vias de administração

A. Cefalosporinas de primeira geração

Esses fármacos são ativos contra cocos gram-positivos, incluindo *S. pneumoniae*, estreptococos viridans, estreptococos dos grupos A e B e MSSA. Exibem também atividade contra muitas bactérias gram-negativas adquiridas na comunidade. Elas são inativas contra enterococos e MRSA (como todas as outras cefalosporinas) e *P. aeruginosa*. As bactérias anaeróbias orais são habitualmente sensíveis, mas o mesmo não ocorre com a maioria dos anaeróbios intestinais (i.e., *B. fragilis*).

1. Oral — em geral, esses fármacos sofrem absorção rápida e completa. Eles são úteis para infecções leves a moderadas por MSSA e estreptococos do grupo A que acometem a pele e os tecidos moles (p. ex., celulite).

1. **Cefalexina e cefradina** são administradas por via oral, em doses de 0,25-0,5 g, 4 vezes/dia. No tratamento de uma infecção significativa por *S. aureus*, deve-se administrar inicialmente uma dose de 1,0 g, 4 vezes/dia.
2. A **cefadroxila** pode ser administrada em doses de 0,5-1 g, 2 vezes/dia.

2. IV — a **cefazolina** é o agente mais comumente usado.

1. A cefazolina está entre os fármacos de escolha para profilaxia cirúrgica em operações ginecológicas e cesarianas.

2. É usada como alternativa para penicilinas resistentes à β -lactamase (p. ex., nafcilina, oxacilina) para infecções conhecidas ou suspeitas por MSSA (p. ex., celulite).
3. A cefazolina é uma alternativa para a penicilina na profilaxia contra estreptococos do grupo B em pacientes com reação alérgica leve tardia à penicilina.

A cefazolina pode ser administrada em doses de 0,5-2 g, a cada 8 horas (dependendo da gravidade da infecção).

B. Cefalosporinas de segunda geração

Esses fármacos são ativos contra microrganismos que também são cobertos pelas cefalosporinas de primeira geração; todavia, apresentam atividade ampliada contra bactérias gram-negativas (adquiridas na comunidade). Além disso, a cefoxitina e a cefotetana são ativas contra anaeróbios intestinais, particularmente *B. fragilis*. Elas não têm atividade contra enterococos, MRSA e *P. aeruginosa*.

1. Oral — as cefalosporinas de segunda geração são úteis para infecções do trato respiratório e para a cistite simples. A **axetil cefuroxima** ou a **cefprozila** é administrada por via oral, em doses de 0,25-0,5 g, 2 vezes/dia.

2. IV — em razão de seu espectro de atividade, esses fármacos podem ser usados no tratamento de infecções obstétricas e ginecológicas. Não têm nenhuma vantagem sobre as cefalosporinas de primeira geração para profilaxia perioperatória.

1. A **cefuroxima** é administrada em doses de 750 mg a 1,5 g, 3 vezes/dia. Para infecções polimicrobianas intra-abdominais, deve-se acrescentar um fármaco antianaeróbio (i.e., metronidazol) à cefuroxima.
2. A **cefotetana** e a **cefotetana** apresentam atividade anaeróbia ampliada e, portanto, podem ser geralmente usadas como único fármaco no tratamento das infecções intra-abdominais. Esses fármacos não devem ser usados como monoterapia em pacientes com bacteremia por *B. fragilis*, visto que podem não ser ativos contra 5-30% destes isolados. A cefotetana é administrada em doses de 2 g a cada 6-8 horas, e a cefotetana, em uma dose de 1-2 g, 2 vezes/dia.

C. Cefalosporinas de terceira e quarta gerações

As cefalosporinas de terceira e quarta gerações apresentam o espectro mais amplo de todas as cefalosporinas contra microrganismos gram-negativos. Além de sua atividade contra bactérias gram-negativas, a ceftriaxona, a cefotaxima e a cefixima apresentam atividade significativa contra bactérias gram-positivas (menos que as cefalosporinas de primeira e segunda gerações), ao passo que a ceftazidima (que é menos ativa contra bactérias gram-positivas) é ativa também contra *P. aeruginosa*. A cefepima, uma cefalosporina de quarta geração, mostra-se ativa contra microrganismos tanto gram-positivos quanto gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa*. Nenhum desses agentes apresenta boa atividade contra o anaeróbio intestinal *B. fragilis*. A maioria destes fármacos exibe atividade contra *N. gonorrhoeae*.

A ceftriaxona é eliminada principalmente por excreção biliar, e não há necessidade de ajuste da dose na insuficiência renal.

Os outros fármacos dessa geração são eliminados pelos rins e, portanto, necessitam de um ajuste da dose na presença de insuficiência renal.

1. Oral — a **cefexima** é usada de modo muito limitado. Nas práticas obstétrica e ginecológica, esse fármaco pode ser administrado para o tratamento da infecção gonocócica não complicada, em uma dose única de 400 mg (associada com doxiciclina e azitromicina para cotratamento de clamídia).

2. IV

1. A **ceftriaxona** é um agente amplamente usado, em razão de seu amplo espectro de atividade contra infecções adquiridas na comunidade e sua meia-vida longa, possibilitando um esquema de administração 1 vez/dia (exceto para infecções do SNC). Utiliza-se uma dose de 250 mg de ceftriaxona por via intramuscular no tratamento da gonorreia não complicada (em associação com doxiciclina ou azitromicina no cotratamento de clamídia). Para infecções que não acometem o SNC (p. ex., pneumonia adquirida na comunidade, infecções abdominais/ginecológicas e infecções do trato urinário), administra-se uma dose de 1 g, 1 vez/dia.
2. Para fins práticos, a **ceftazidima** é exclusivamente um agente contra microrganismos gram-negativos aeróbios. Apresenta excelente atividade contra *P. aeruginosa* e é usada no tratamento de infecções hospitalares em que há suspeita de *P. aeruginosa*. A ceftazidima é administrada em doses de 1-2 g, a cada 8 horas.
3. A **cefepima** é uma cefalosporina de espectro ampliado, que possui atividade contra microrganismos gram-positivos comparável à da ceftriaxona e atividade contra microrganismos gram-negativos comparável à da ceftazidima, incluindo atividade excelente contra *P. aeruginosa*. É usada no tratamento de infecções hospitalares em que existe a possibilidade de microrganismos gram-positivos e gram-negativos. Em muitos centros, substituiu-se a ceftazidima em razão de seu espectro mais amplo. A exemplo de todas as cefalosporinas, a cefepima não é ativa contra MRSA, *B. fragilis* e enterococos. É administrada em doses de 1-2 g, a cada 12 horas.

► Efeitos adversos das cefalosporinas

A. Alergia

As cefalosporinas, em formulações tanto oral quanto IV, são muito bem toleradas. Existe uma taxa aproximada de 1-3% de reações alérgicas primárias às cefalosporinas (erupções, febre e eosinofilia). A anafilaxia é rara e ocorre em menos de 0,02% dos indivíduos. A incidência de alergia cruzada entre cefalosporinas e penicilinas é estimada em aproximadamente 10%. Em uma paciente com história de reação leve tardia à penicilina, as cefalosporinas são comumente utilizadas. Entretanto, com uma história de reação imediata à penicilina (p. ex., broncospasmo, hipotensão), deve-se evitar o uso de cefalosporinas. Nesse contexto, o risco com cefalosporinas de terceira geração é de apenas 1%, ou seja, semelhante aos casos sem esse histórico.

B. Toxicidade

Ocorre uma reação Coombs positiva em 3% dos casos. Outros efeitos adversos incomuns incluem nefrotoxicidade e efeitos hematológicos (granulocitopenia e trombocitopenia).

C. Superinfecção

Pode ocorrer colite pseudomembranosa causada por *C. difficile* com mais frequência em indivíduos que tomam cefalosporinas de segunda e terceira gerações.

3. Antibióticos β -lactâmicos singulares

► Monobactâmicos (aztreonam)

O aztreonam é ativo contra a maioria dos aeróbios gram-negativos (incluindo *P. aeruginosa*), mas não contra microrganismos gram-positivos ou anaeróbios. O aztreonam assemelha-se aos aminoglicosídeos na sua atividade, porém sem a sua nefrotoxicidade. Como é ativo apenas contra aeróbios gram-negativos, é necessária uma terapia de combinação para os casos de suspeita de infecções mistas por microrganismos gram-positivos e/ou anaeróbios. A dose habitual é de 1-2 g IV, a cada 6-8 horas. Embora o aztreonam seja potencialmente menos tóxico do que a gentamicina, esta é muito menos cara, e a maioria das pacientes obstétricas e ginecológicas tem baixo risco de toxicidade com a gentamicina. O aztreonam é um fármaco alternativo contra microrganismos gram-negativos em pacientes com alergia às penicilinas ou cefalosporinas, devido ao pouco risco de sensibilidade cruzada.

► Carbapenêmicos

Os carbapenêmicos apresentam o espectro antibacteriano mais amplo da classe dos β -lactâmicos, em grande parte devido a sua acentuada estabilidade às β -lactamases. Existem quatro carbapenêmicos de uso clínico — o **ertapenem**, o **doripenem**, o **imipenem** e o **meropenem**. Todos têm excelente atividade contra cocos gram-positivos, à exceção do MRSA, e apenas o imipenem exibe atividade contra *Enterococcus faecalis*. Os carbapenêmicos apresentam o espectro mais amplo contra microrganismos gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa* (com exceção do ertapenem) e constituem os fármacos de escolha para microrganismos gram-negativos produtores ESBL. Os carbapenêmicos são altamente ativos contra a maioria das espécies anaeróbias, incluindo os anaeróbios intestinais (p. ex., *B. fragilis*). De modo geral, o doripenem, o imipenem e o meropenem são terapeuticamente equivalentes e intercambiáveis na maioria das situações clínicas; o ertapenem é diferente pela sua falta de atividade contra *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. Na última década, as Enterobacteriaceae e *A. baumannii* desenvolveram resistência aos carbapenêmicos, principalmente mediada por uma β -lactamase que hidrolisa esses fármacos.

Todos os carbapenêmicos devem ser administrados por via parenteral. Exibem uma boa distribuição nos vários compartimentos do corpo e penetram bem na maioria dos tecidos. As doses habituais são de: ertapenem, 1 g 1 vez/dia; doripenem, 500 mg a cada 8 horas; imipenem, 500 mg a cada 6 horas; e meropenem, 0,5-1 g a cada 8 horas. É necessário efetuar um ajuste da dose na insuficiência renal.

Como os carbapenêmicos apresentam espectro incomum, devem ser reservados para infecções hospitalares graves, no tratamento de microrganismos altamente resistentes. Não devem ser usados como tratamento de primeira linha para infecções pélvicas.

Os carbapenêmicos geralmente são bem tolerados. Os efeitos adversos mais comuns do imipenem consistem em náusea, vômitos, diarreia e *rashes* cutâneos. Todos os carbapenêmicos,

em particular o imipenem, têm sido associados a convulsões. A alergia cruzada entre os carbapenêmicos e as penicilinas é provavelmente baixa (i.e., ~ 1%).

4. Aminoglicosídeos

Esses agentes são, na maioria dos casos, bactericidas. Eles penetram na parede celular e na membrana e inibem a síntese de proteínas por meio de sua ligação irreversível à subunidade 30S do ribossomo bacteriano. Os aminoglicosídeos mais comumente utilizados são a **gentamicina**, a **tobramicina** e a **amicacina**.

Os aminoglicosídeos são ativos contra quase todos os bastonetes gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa*. Entre os bacilos gram-negativos resistentes, a amicacina é a mais frequentemente ativa, seguida da tobramicina, enquanto a gentamicina é a menos frequentemente ativa. Os aminoglicosídeos exibem alguma atividade contra alguns aeróbios gram-positivos (p. ex., estafilococos, enterococos), porém nunca são administrados isoladamente para essas bactérias, mas em associação com um agente β -lactâmico. A gentamicina, juntamente com a penicilina ou a ampicilina, é habitualmente bactericida contra enterococos; todavia, a incidência de resistência de alto nível dos enterococos à gentamicina está aumentando. Os anaeróbios não são sensíveis aos aminoglicosídeos.

► Propriedades gerais dos aminoglicosídeos

A. Farmacocinética

Os aminoglicosídeos não são absorvidos pelo intestino. A via IV é preferida, embora a via intramuscular possa ser usada na ausência de trombocitopenia. Os aminoglicosídeos distribuem-se amplamente pelos tecidos e alcançam concentrações razoáveis no osso, no líquido sinovial e no líquido peritoneal. As concentrações urinárias são altas e ultrapassam em 100 vezes as concentrações séricas. Esses fármacos apresentam penetração limitada no SNC e, provavelmente, nos abscessos intra-abdominais. Existe uma variação no volume de distribuição e na taxa de excreção dos aminoglicosídeos em pacientes com função renal normal. Por esse motivo, é importante monitorar os níveis séricos em todas as pacientes, a cada 3-4 dias. A excreção dos aminoglicosídeos é inteiramente renal, exigindo um ajuste da dose na presença de insuficiência renal. A meia-vida sérica é de 2-3 horas.

B. Posologia e monitoração dos níveis séricos

Os aminoglicosídeos demonstram um efeito pós-antibiótico (i.e., supressão persistente do crescimento bacteriano após curta exposição aos antibióticos) contra bacilos gram-negativos aeróbios. Por conseguinte, os aminoglicosídeos podem ser administrados em dose única diária ou com o esquema convencional de múltiplas doses ao dia. O esquema de dose única diária parece ser comparável, quanto à sua eficácia, ao esquema tradicional de múltiplas doses ao dia, é mais fácil de administrar e menos tóxico. Alguns médicos preferem continuar utilizando múltiplas doses diárias em pacientes grávidas.

A depuração da creatinina deve ser calculada antes da administração de aminoglicosídeos, e as doses devem corrigidas de acordo. Na presença de função renal normal, a dose diária única

de gentamicina ou de tobramicina é de 5 mg/kg, e a da amicacina, de 15 mg/kg, administradas durante 60 minutos. Na posologia convencional, administra-se 1,7 mg/kg de gentamicina ou tobramicina a cada 8 horas, enquanto se administram 7,5 mg/kg de amicacina, a cada 12 horas.

Em pacientes tratadas com dose única diária, deve-se obter o nível mínimo antes da dose seguinte, a cada 3-4 dias. Em pacientes tratadas com múltiplas doses ao dia, é necessário monitorar os níveis máximos (30 minutos após o término da infusão, a fim de assegurar a administração de uma quantidade suficiente do fármaco) e os níveis mínimos (antes da próxima dose). Se os níveis mínimos estiverem elevados, é necessário reduzir a próxima dose ou prolongar o intervalo.

C. Uso clínico em obstetrícia e ginecologia

1. Os aminoglicosídeos são prescritos para o tratamento das **infecções do trato urinário** complicadas (i.e., pielonefrite). A gentamicina é o principal agente, a não ser que a paciente tenha recebido recentemente esse fármaco e esteja possivelmente infectada por uma bactéria gram-negativa relativamente resistente; nessa situação, deve-se utilizar amicacina enquanto se aguardam os resultados de cultura.
2. Os aminoglicosídeos são administrados no tratamento das **infecções intra-abdominais** (em associação com agentes ativos contra anaeróbios).
3. A gentamicina pode ser usada no tratamento das **infecções por *P. aeruginosa***, em associação com piperacilina.
4. A amicacina é utilizada empiricamente no tratamento de **infecções hospitalares** por bactérias gram-negativas, particularmente em áreas especializadas (p. ex., unidades de terapia intensiva).
5. A eficácia dos aminoglicosídeos não é ótima para a esterilização de abscessos e infecções do trato respiratório inferior, devido à sua fraca atividade na presença de pH baixo.

D. Efeitos adversos

1. As reações de hipersensibilidade são incomuns.
2. Todos os aminoglicosídeos podem causar graus variáveis de **nefrotoxicidade**, que se manifesta por um aumento dos níveis sanguíneos de ureia e creatinina. As alterações são habitualmente reversíveis com a interrupção do fármaco, e o uso racional pode evitar esses efeitos. Os fatores de risco para a nefrotoxicidade (e ototoxicidade) incluem doença hepática concomitante, uso concomitante de outros fármacos potencialmente nefrotóxicos (p. ex., vancomicina, anti-inflamatórios não esteroides) e doença renal prévia. A prevenção inclui o uso do menor curso apropriado de aminoglicosídeos, correção da hipovolemia, uso do esquema com dose única diária, monitoração dos níveis séricos de creatinina, além de evitar a sua administração na presença de fatores de risco. Os níveis séricos de creatinina devem ser obtidos a cada 2-4 dias.
3. A **ototoxicidade** (p. ex., perda da audição, vertigem e perda do equilíbrio ou nistagmo) é, frequentemente, irreversível. As pacientes de mais idade estão sob maior risco.

5. Fluoroquinolonas

Todas as fluoroquinolonas (FQ) inibem a DNA girase bacteriana, uma enzima bacteriana essencial para a replicação do DNA. Elas promovem a quebra do DNA mediada pela girase em locais específicos, levando à morte celular. As quinolonas são classificadas com base no seu espectro de atividade antimicrobiana:

1. As FQ de primeira geração (p. ex., ácido nalidíxico) não são mais utilizadas.
2. Os agentes de segunda geração, **ciprofloxacino** e **ofloxacino**, são muito ativos contra microrganismos gram-negativos. O ciprofloxacino é a FQ mais potente contra *P. aeruginosa*. Esses fármacos carecem de atividade consistente contra cocos gram-positivos e anaeróbios. Observa-se uma resistência crescente de *N. gonorrhoeae* ao ciprofloxacino, que outrora era considerado o fármaco de escolha. Por esse motivo, as FQ não são mais recomendadas para essa indicação nos EUA.
3. As FQ de terceira e quarta gerações (**gatifloxacino**, **levofloxacino** e **moxifloxacino**) apresentam, além de sua atividade contra microrganismos gram-negativos (atividade modesta contra *P. aeruginosa*), atividade aumentada contra bactérias gram-positivas, porém com atividade limitada contra anaeróbios. Todas as FQ carecem de atividade contra MRSA e contra microrganismos gram-negativos hospitalares resistentes a múltiplos fármacos.

Todas as FQ são ativas contra patógenos respiratórios atípicos (i.e., *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila*).

As FQ são muito atraentes em razão de seu amplo espectro de atividade, juntamente com a sua biodisponibilidade excelente, boa penetração nos tecidos e segurança. O desafio é limitar o seu uso ao contexto apropriado, quando há necessidade de um espectro aumentado, a fim de reduzir o risco de desenvolvimento de resistência e prolongar a sua vida útil.

► Farmacocinética

As FQ podem ser administradas, em sua maioria, tanto por via oral quanto intravenosa. Em razão de sua excelente biodisponibilidade, os esquemas orais proporcionam níveis séricos semelhantes aos obtidos com as formulações IV; por conseguinte, a via oral deve ser usada de preferência, sempre que possível (i.e., a paciente pode alimentar-se e não apresenta náusea nem vômitos ativos). As FQ têm boa penetração nos tecidos. São excretadas principalmente pelos rins, e é necessário efetuar uma redução da dose na presença de disfunção renal (com a exceção do moxifloxacino).

► Uso clínico

1. **Infecções do trato urinário (ITU):** o uso das quinolonas para a ITU adquirida na comunidade não complicada deve ser reservado para infecções causadas por microrganismos resistentes ao tratamento de primeira linha com sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP). O ciprofloxacino é preferido quando há suspeita de *P. aeruginosa*. As FQ são muito úteis na ITU complicada (p. ex., pielonefrite).

2. **Doença inflamatória pélvica** como parte do esquema antibiótico. Quando existe a possibilidade de *N. gonorrhoeae*, a ceftriaxona é preferida às FQ, devido à resistência aumentada. Nesse contexto, a azitromicina ou a doxiciclina devem ser acrescentadas para tratamento de possível infecção por clamídias.
3. **Infecções intra-abdominais:** o ciprofloxacino mais metronidazol constitui uma opção razoável (embora, em geral, o tratamento contra *P. aeruginosa* não seja necessário), visto que essa associação proporciona uma boa atividade contra microrganismos gram-negativos e anaeróbios.
4. **Pneumonia adquirida na comunidade (PAC):** a última geração de FQ (p. ex., gatifloxacino, levofloxacino e moxifloxacino) exibe atividade contra os patógenos comuns que causam PAC (i.e., *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, espécies de *Mycoplasma* e *Chlamydia* e *L. pneumophila*). Em consequência, essas FQ são incluídas como opção terapêutica ("quinolonas respiratórias") nas diretrizes da PAC. Todavia, para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana, prefere-se o uso de macrolídeos.

► Posologia na função renal normal

Ver Quadro 44-2.

► Efeitos adversos

As FQ são bem toleradas. Os efeitos adversos mais comuns consistem em sintomas gastrointestinais, principalmente náusea (5%) e sintomas do SNC (1-4%), sobretudo no indivíduo idoso (p. ex., cefaleia, tontura, transtorno do sono, alteração do humor). As FQ de terceira e quarta gerações podem causar prolongamento do QT e arritmias. O uso de quinolonas pode estar associado a ruptura de tendões (p. ex., tendão do calcâneo, ombro ou mão) e, por esse motivo, deve ser suspenso ao primeiro sinal de dor nos tendões.

As quinolonas devem ser evitadas na gravidez e em mães durante a lactação, devido a seu efeito potencial sobre a cartilagem em desenvolvimento.

► Resistência

Com o uso disseminado das FQ (parcialmente devido à sua administração oral), houve desenvolvimento de bactérias resistentes às quinolonas (p. ex., *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae hospitalares, *N. gonorrhoeae*, espécies de *Salmonella*).

6. Macrolídeos

Os macrolídeos inibem a síntese de proteínas por meio de sua ligação reversível à subunidade 50S do ribossomo. Embora sejam geralmente bacteriostáticos, podem ser bactericidas em certas condições ou contra determinados microrganismos. Como a sua estrutura difere daquela dos β -lactâmicos, os macrolídeos mostram-se úteis para pacientes com alergia aos β -lactâmicos. Não há necessidade de redução da dose na presença de insuficiência renal leve a moderada (no caso da azitromicina, não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose, mesmo na insuficiência renal

grave). A resistência a um macrolídeo implica resistência cruzada aos outros macrolídeos.

1. A **eritromicina**, o primeiro macrolídeo, é ativa contra muitas bactérias gram-positivas (estreptococos, MSSA, mas não contra enterococos). *Campylobacter jejuni*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Legionella* também são suscetíveis. Não é ativa contra as Enterobacteriaceae. Pode ser administrada por via oral (250-500 mg, a cada 6 horas) ou IV (250 mg a 1 g, a cada 6 horas). Devido aos efeitos colaterais gastrintestinais comuns, os macrolídeos mais recentes são frequentemente preferidos.
2. A **roxitromicina** apresenta um espectro de atividade semelhante ao da eritromicina. É administrada exclusivamente por via oral (150 mg, 2 vezes/dia), com menos efeitos colaterais gastrintestinais. Não está disponível nos EUA.
3. O espectro de atividade da **claritromicina** assemelha-se ao da eritromicina, exceto pela atividade aumentada contra bactérias gram-negativas respiratórias (p. ex., *H. influenzae*) e micobactérias atípicas. Dispõe-se apenas de preparações orais (250-500 mg, 2 vezes/dia). A claritromicina é relativamente atóxica.
4. A **azitromicina** é um macrolídeo com propriedades únicas — níveis elevados e duradouros do antibiótico nos tecidos (que são bem superiores aos níveis séricos do antibiótico) e meia-vida tecidual prolongada (entre 2 e 4 dias), o que diminui a duração da terapia necessária. Seu espectro de atividade assemelha-se ao da claritromicina. Dispõe-se de formulações tanto orais (comprimidos de 250 mg comumente apresentados em embalagem contendo 6 comprimidos) quanto IV. A dose e a duração do tratamento variam de acordo com a indicação (p. ex., PAC: 500 mg no primeiro dia e, a seguir, 250 mg 1 vez/dia; cervicite por clamídia: 1 g por via oral em dose única).

Uso clínico

1. Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)
2. Doenças sexualmente transmissíveis:
 - a. A azitromicina (1 g por via oral em dose única) é tão efetiva quanto a doxiciclina (100 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias) no tratamento da uretrite e cervicite causadas por clamídias; é necessário um tratamento concomitante com ceftriaxona em dose única (250 mg por via intramuscular).
 - b. A úlcera genital por *H. ducreyi* (cancroide) tem sido tratada com dose única de azitromicina, 1 g por via oral.
 - c. A azitromicina pode ser utilizada no tratamento da doença inflamatória pélvica por *Chlamydia trachomatis*.
3. Os macrolídeos constituem uma alternativa em pacientes alérgicos a β -lactâmicos para o tratamento de infecções causadas por estreptococos dos grupos A e B e por MSSA.
4. A claritromicina mostra-se ativa contra *Helicobacter pylori* na úlcera duodenal/gástrica como parte da terapia combinada.

Efeitos adversos

Podem ocorrer efeitos colaterais gastrintestinais (p. ex., náusea, vômitos, diarreia), principalmente com a eritromicina. As reações alérgicas são incomuns e, em geral, leves. As interações medicamentosas são importantes (p. ex., elevação dos níveis sanguíneos de varfarina) e foram abordadas em outra parte. A azitromicina é a que apresenta menos interações medicamentosas entre todos os macrolídeos.

7. Grupo das tetraciclinas

As tetraciclinas são bacteriostáticas e atuam ao interferir na síntese de proteínas em nível ribossômico (i.e., subunidade 30S). Todas compartilham estruturas químicas básicas e atividade antimicrobiana. A **doxiciclina** é a tetraciclina de escolha, em razão de suas propriedades farmacocinéticas superiores, maior adesão ao tratamento e menor toxicidade. Recentemente, foi desenvolvida uma nova geração (i.e., glicilciclina), que também é ativa contra bactérias resistentes. O candidato clínico dessa classe é a **tigeciclina**.

Atividade antimicrobiana

As tetraciclinas são ativas contra uma ampla variedade de microrganismos, incluindo:

1. Patógenos do trato respiratório adquiridos na comunidade (i.e., *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e espécies de *Mycoplasma*, *Legionella* e *Chlamydia*).
2. *C. trachomatis*.
3. *Treponema pallidum* (sífilis).
4. Trata-se do fármaco de escolha para o tratamento de *Rickettsia* e *Brucella* (com gentamicina).
5. Não são confiavelmente ativas contra *N. gonorrhoeae*.
6. A tigeciclina também exibe atividade contra uma variedade de microrganismos gram-positivos e gram-negativos (incluindo VRE, MRSA e *N. gonorrhoeae*, mas não *P. aeruginosa*).

Farmacocinética

A via oral é mais comumente utilizada, exceto para o tratamento da doença inflamatória pélvica (DIP) grave. A absorção é melhorada se o antibiótico for tomado 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições. A meia-vida longa da doxiciclina possibilita a administração de uma dose a cada 12 a 24 horas, melhorando, assim, a adesão ao tratamento. As tetraciclinas são excretadas na urina, à exceção da doxiciclina, que é excretada nas fezes (por conseguinte, não há necessidade de ajuste da dose de doxiciclina na insuficiência renal). A eficácia dos contraceptivos orais pode ser reduzida com o uso simultâneo de tetraciclinas.

Uso clínico na obstetrícia e ginecologia

A doxiciclina constitui o fármaco de escolha para infecções genitais causadas por *C. trachomatis* (p. ex., DIP, cervicite, linfogranuloma venéreo) em mulheres não grávidas.

1. Na cervicite mucopurulenta, a doxiciclina, em uma dose de 100 mg 2 vezes/dia por via oral, é administrada durante

7 dias (ou azitromicina em dose única de 1 g), além de uma dose única de ceftriaxona intramuscular, 250 mg (para tratamento da infecção por *N. gonorrhoeae*).

2. No caso da DIP, a doxiciclina, 100 mg 2 vezes/dia, por via oral, é administrada por 14 dias (em associação com ceftriaxona e metronidazol). Pode ser administrada IV com o mesmo esquema posológico, porém a via oral é preferida sempre que possível.
3. A doxiciclina é uma alternativa à penicilina para o tratamento da sífilis (mas *não* em mulheres grávidas ou na neurosífilis).

A dose equivalente de **tetraciclina** é de 250-500 mg (apenas por via oral), a cada 6 horas.

► Efeitos adversos e contraindicações

1. As reações de hipersensibilidade com febre ou *rashes* cutâneos são raras.
2. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade tóxicas, que consistem em exantema avermelhado nas áreas expostas à luz solar. As pacientes devem evitar uma intensa exposição ao sol durante o tratamento com doxiciclina.
3. Pode ocorrer ulceração esofágica com a doxiciclina. As pacientes devem ser orientadas a tomar o fármaco na posição sentada e com uma quantidade adequada de líquidos.
4. Pode ocorrer tromboflebite com o uso de doxiciclina IV.
5. Pode ocorrer superinfecção por *Candida* na região anogenital.
6. As tetraciclina devem ser evitadas durante a gravidez, devido a uma possível hepatotoxicidade para a mãe e ocorrência de deformidades dentárias na criança (também durante a lactação).

8. Clindamicina

A clindamicina inibe a síntese de proteínas em nível ribossômico (i.e., subunidade 50S) e é geralmente bacteriostática. Seu espectro de atividade inclui cocos gram-positivos (estreptococos dos grupos A e B, MSSA) e anaeróbios, embora haja uma resistência crescente das espécies de *Bacteroides* à clindamicina. *Não* é ativa contra aeróbios gram-negativos (p. ex., Enterobacteriaceae) ou enterococos.

► Farmacocinética

A clindamicina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, e a presença de alimento não diminui a sua absorção. Níveis sanguíneos terapêuticos podem ser alcançados pelas vias oral ou parenteral. Ela penetra bem na maioria dos tecidos, mas não no líquido cefalorraquiano. É metabolizada principalmente pelo fígado; por conseguinte, é necessário reduzir as doses de clindamicina na presença de insuficiência hepática grave. *Não* é necessário efetuar ajuste da dose na insuficiência renal. A dose oral é de 300-450 mg, a cada 6-8 horas. A dose IV é de 600-900 mg, a cada 8 horas.

► Uso clínico na obstetrícia e ginecologia

1. Nas infecções intra-abdominais/pélvicas (p. ex., abscesso tubo-ovariano), a clindamicina (que é ativa contra cocos gram-positivos e anaeróbios) deve ser associada a um agente ativo contra microrganismos gram-negativos (p. ex., gentamicina, ciprofloxacino). Como *B. fragilis* desempenha um importante papel nessas infecções, e há uma resistência crescente do *B. fragilis* à clindamicina, muitos especialistas preferem o metronidazol.
2. A clindamicina é uma opção para a infecção perineal mista por aeróbios e anaeróbios (i.e., infecção dos tecidos moles) em associação com um agente ativo contra microrganismos gram-negativos.
3. A clindamicina é um fármaco alternativo para o tratamento das infecções por estreptococos dos grupos A e B e MSSA em pacientes que apresentam alergia tanto à penicilina quanto às cefalosporinas.
4. A clindamicina é o fármaco de escolha (em associação com penicilina em alta dose) para o tratamento da fascíte necrosante causada por *Streptococcus* do grupo A.
5. A clindamicina, 300 mg por via oral, 2 vezes/dia, ou creme vaginal a 2%, 5 g por via intravaginal ao deitar (ambas durante 7 dias) ou óvulos de 100 mg por via intravaginal, ao deitar, durante 3 dias, constitui uma alternativa ao metronidazol no tratamento da vaginose bacteriana.

► Efeitos adversos

1. A diarreia constitui o efeito colateral mais significativo da clindamicina: ocorre diarreia associada ao antibiótico em até 20% das pacientes; a diarreia associada a *C. difficile* (DACD) ocorre com menos frequência. Quando ocorre DACD, a clindamicina deve ser interrompida, se possível, e deve-se iniciar a administração de metronidazol oral (ou IV) ou (nos casos graves) de vancomicina oral.
2. Podem ocorrer reações alérgicas (p. ex., erupções e febre).
3. Elevações reversíveis menores das enzimas hepatocelulares são frequentes.

9. Metronidazol

O metronidazol é principalmente um agente para o tratamento de infecções anaeróbias, incluindo *B. fragilis* e *Gardnerella vaginalis*. Apresenta também atividade antiparasitária, incluindo *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* e *Trichomonas vaginalis*. O metronidazol inibe a síntese de DNA e é rapidamente bactericida.

► Farmacocinética

O metronidazol é bem absorvido e pode ser tomado com alimentos. Os níveis séricos assemelham-se após doses orais e IV equivalentes. Apresenta excelente penetração em quase todos os tecidos. O fármaco é metabolizado no fígado e excretado pelos rins. A dose diária habitual é de 500 mg por via oral ou IV, a cada 8 horas. É necessário efetuar uma redução da dose na

insuficiência renal grave e no comprometimento hepático significativo.

► Uso clínico na obstetrícia e ginecologia

1. O metronidazol constitui o fármaco de escolha para espécies de *Bacteroides*, doença associada a *C. difficile*, *G. vaginalis*, *E. histolytica* e *G. lamblia*.
2. Está indicado (em associação) para infecções aeróbias/anaeróbias mistas (p. ex., infecções intra-abdominais e pélvicas).
3. Para a vaginite por *Trichomonas*, a dose recomendada é de 2 g por via oral, em dose única, ou 500 mg 2 vezes/dia, durante 7 dias. Ambos os parceiros sexuais devem ser tratados.
4. Para a vaginose bacteriana, os esquemas recomendados são de 500 mg por via oral, 2 vezes/dia, durante 7 dias, ou gel vaginal (1 aplicador intravaginal) durante 5 dias. O tratamento dos parceiros sexuais não é recomendado, a não ser que exista balanite. O tratamento tópico da vaginose bacteriana não é recomendado durante a gravidez.

► Efeitos adversos

Em geral, o metronidazol é bem tolerado.

1. Não se devem consumir bebidas alcoólicas enquanto se toma metronidazol, devido a um efeito semelhante ao do dissulfiram (i.e., náusea, vômitos e cefaleia).
2. As pacientes queixam-se de gosto metálico desagradável durante o tratamento oral.
3. Com uso prolongado, pode haver desenvolvimento de neuropatia periférica.

10. Vancomicina

A vancomicina é o primeiro antibiótico glicopeptídico. O principal efeito dos glicopeptídeos consiste na inibição da síntese da parede celular. A vancomicina é ativa *apenas* contra microrganismos gram-positivos. A exceção dos enterococos, a vancomicina é bactericida; entretanto, a adição de gentamicina aumenta a sua atividade bactericida contra os enterococos. O uso excessivo de vancomicina tem contribuído para a emergência de VRE, bem como de *S. aureus* com resistência intermediária ou completa à vancomicina. O uso prudente de vancomicina é essencial para preservar a eficácia desse importante antibiótico.

► Farmacocinética e posologia

A vancomicina é pobremente absorvida. Em razão de suas concentrações muito altas nas fezes após administração oral, a vancomicina é ativa contra a doença associada a *C. difficile* (DACF). A via de administração é principalmente IV, com penetração em diversos tecidos. As doses iniciais baseiam-se no peso corporal, 15-20 mg/kg IV, a cada 12 horas (durante 1-2 horas para evitar a ocorrência da "síndrome do homem vermelho"). As doses subsequentes baseiam-se na medição dos níveis séricos mínimos. O nível-alvo mínimo nas infecções graves deve ser de 15-20 µg/mL. Como a vancomicina é excretada principalmente pelos rins, a

dose precisa ser reduzida ou o intervalo entre as doses aumentado na presença de insuficiência renal.

► Uso clínico na obstetrícia e ginecologia

A vancomicina é menos ativa do que os antibióticos β-lactâmicos (p. ex., nafcilina, oxacilina) contra MSSA, razão pela qual os antibióticos β-lactâmicos devem ser preferidos nesse contexto.

1. A vancomicina constitui o tratamento de escolha para infecções por MRSA.
2. Trata-se de uma alternativa para o tratamento de MSSA e do estreptococo dos grupos A e B em pacientes com história de anafilaxia em decorrência de antibióticos β-lactâmicos.
3. Para casos graves de diarreia por *C. difficile*, a vancomicina, em uma dose de 125 mg a cada 6 horas, durante 10-14 dias, está indicada em lugar do metronidazol. Deve-se suspender outros agentes antibióticos, se possível.

► Efeitos adversos

1. Se a vancomicina for infundida muito rapidamente, pode causar rubor da face, pescoço ou tronco ("síndrome do homem vermelho"), prurido e hipotensão. Para evitar esses efeitos adversos, a vancomicina deve ser infundida em uma velocidade que não ultrapasse 500 mg/h. Como essa reação não é imunologicamente mediada, ela não impede o uso subsequente do antibiótico.
2. Ocorre alergia (erupções cutâneas distintas da "síndrome do homem vermelho") em 5% das pacientes.
3. A nefrotoxicidade e a ototoxicidade são muito incomuns (ocorrem principalmente quando a vancomicina é usada em associação com outro agente nefrotóxico ou ototóxico, como um aminoglicosídeo).

11. Linezolida

A linezolida pertence às oxazolidinonas; interfere na síntese de proteínas bacterianas por meio de sua ligação à subunidade 50S do ribossomo. A linezolida é bacteriostática e ativa apenas contra bactérias gram-positivas, incluindo MRSA e VRE, que constituem as principais indicações para o seu uso (embora se tenha descrito a ocorrência de resistência de MRSA e VRE à linezolida). A linezolida oral tem uma biodisponibilidade de 100%. As doses orais e IV são de 600 mg, a cada 12 horas. Não há necessidade de modificação da dose na presença de insuficiência renal ou hepática. Foi relatada a ocorrência de mielossupressão reversível (i.e., trombocitopenia, anemia e neutropenia), mais frequentemente depois de mais de 2 semanas de tratamento. Seu uso nas práticas obstétrica e ginecológica é atualmente limitado.

12. Espectinomicina

A estrutura da espectinomicina assemelha-se àquela dos aminoglicosídeos (embora não seja idêntica). A espectinomicina inibe a síntese de proteínas ribossômicas e é bactericida. É usada *apenas* como agente alternativo para o tratamento da *N. gonorrhoeae*,

quando os fármacos de escolha (p. ex., cefalosporina ou azitromicina) não podem ser utilizados ou em casos de cepas resistentes. Administra-se uma injeção de 2 g por via intramuscular. Não há necessidade de ajuste da dose na insuficiência renal. Não existem reações adversas graves conhecidas.

13. Sulfametoxazol-trimetoprima

A associação de sulfametoxazol e trimetoprima (SMX-TMP) inibe duas etapas sequenciais na síntese de ácido fólico pelas bactérias. Cada agente isoladamente é bacteriostático; todavia, quando associados, tornam-se sinérgicos e bactericidas. A combinação está disponível em formulações orais e IV de 400 mg de sulfametoxazol e 80 mg de trimetoprima. Dispõe-se também de comprimidos de concentração dupla (CD) (800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima).

► Atividade antimicrobiana

1. O SMX-TMP apresenta amplo espectro de atividade contra cocos gram-positivos (incluindo algumas cepas de MRSA e bactérias gram-negativas).
2. Não é ativo contra enterococos, *P. aeruginosa* ou anaeróbios.
3. Possui atividade contra *L. monocytogenes*, espécies de *Nocardia* e *Pneumocystis (carinii) jiroveci*.

► Farmacocinética

Como o SMX-TMP oral é bem absorvido, essa via de administração é habitualmente preferida. Cada componente apresenta ampla distribuição na maioria dos tecidos. É excretado principalmente pelos rins; por esse motivo, é necessário efetuar uma redução da dose na insuficiência renal. A meia-vida longa possibilita a administração de uma dose 2 vezes/dia.

► Uso clínico na obstetrícia e ginecologia

1. O SMX-TMP é usado no tratamento da ITU aguda não complicada (cistite) em mulheres (na presença menos de < 20% de resistência de *Escherichia coli* local). A dose é de 960 mg 2 vezes/dia, durante 3 dias.
2. Mostra-se útil para patógenos sensíveis no tratamento da pielonefrite.
3. Em uma mulher jovem com episódios recorrentes de ITU não complicada (3 ou mais episódios por ano), existe a possibilidade de administração de 1 comprimido de SMX-TMP de concentração simples por via oral, a cada 24 horas, a longo prazo após a erradicação da infecção. Uma alternativa consiste em tratamento autoadministrado em dose única (SMX-TMP CD, 2 comprimidos, 1.600/320 mg) com o início dos sintomas ou 1 comprimido CD após a relação sexual.
4. O SMX-TMP constitui uma alternativa para a infecção por *L. monocytogenes* (p. ex., meningite ou amnionite) em uma paciente alérgica à penicilina.
5. O SMX-TMP é considerado o fármaco de escolha para o tratamento e a prevenção da pneumonia por *P. jiroveci (carinii)*.

► Toxicidade e efeitos colaterais

Embora os *rashes* cutâneos sejam comuns, essa combinação é habitualmente bem tolerada.

1. Ocorrem sintomas gastrintestinais leves em 3% dos casos.
2. Ocorrem *rashes* cutâneos em 3-5% dos casos, e a maioria é benigna; entretanto, podem ocorrer *rashes* cutâneos graves (p. ex., dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson). As erupções são mais comuns em pacientes com HIV.
3. Podem ocorrer trombocitopenia e neutropenia. Deve-se efetuar um hemograma completo uma vez por semana.
4. O SMX-TMP deve ser evitado em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, porque pode precipitar hemólise.
5. Se o SMX-TMP for administrado a pacientes em uso de varfarina, a combinação intensifica a resposta à varfarina, de modo que aumenta o risco de sangramento.

14. Antissépticos urinários (nitrofurantoína, fosfomicina)

Os antissépticos urinários são agentes que se concentram na urina, mas que não produzem níveis terapêuticos no soro. Por conseguinte, são apenas úteis para o tratamento de ITU das vias inferiores. Essa característica tem vantagens, incluindo redução da supressão da flora normal.

► Nitrofurantoína

A nitrofurantoína é ativa contra bactérias tanto gram-negativas (p. ex., Enterobacteriaceae) quanto gram-positivas (p. ex., enterococos, estafilococos coagulase-negativos) que causam ITU. As espécies de *Pseudomonas* são resistentes. A nitrofurantoína é bem absorvida (tomada, de preferência, com alimentos), porém alcança concentrações terapêuticas apenas na urina. O fármaco está contraindicado na presença de depuração de creatinina de < 40 mL/min (visto que a excreção na urina está reduzida, e o fármaco acumula-se no soro) e na insuficiência hepática. A urina não deve ser alcalinizada, visto que o efeito do fármaco é reduzido na urina alcalina.

Para a ITU não complicada, a dose de nitrofurantoína é de 100 mg 2 vezes/dia, durante 3-7 dias. Para profilaxia da ITU não complicada recorrente, pode ser administrada diariamente ao deitar ou após a relação sexual, em dose única de 50 ou 100 mg; todavia, a toxicidade pulmonar constitui um risco com o uso a longo prazo. A nitrofurantoína pode ser administrada na forma de combinação de macrocristais/sal mono-hidratado (cápsulas de nitrofurantoína, Macrobid). A dose habitual dessa combinação é de 100 mg, a cada 12 horas.

Em 1-5% das pacientes, ocorrem *rashes* cutâneos, que são reversíveis. Os principais efeitos adversos consistem em pneumonite e polineuropatias. Como esses efeitos são mais comuns no indivíduo idoso, a Macrobid deve ser administrada com cautela a pessoas com 60 anos de idade ou mais.

► Fosfomicina

A fosfomicina é usada em dose oral única de 3 g para o tratamento da ITU não complicada em mulheres. O fármaco atua sobre a parede celular das bactérias. A fosfomicina é ativa contra os patógenos comuns da ITU adquirida na comunidade (p. ex., Enterobacteriaceae, *Staphylococcus saprophyticus* e enterococos). *P. aeruginosa* é habitualmente resistente.

A fosfomicina é rapidamente absorvida e excretada de modo inalterado na urina. As concentrações bactericidas persistem na urina por 24-48 horas. Em geral, é bem tolerada, e ocorre diarreia em 9% dos casos. Pode desempenhar um papel útil nas situações em que a adesão ao tratamento representa um problema. Seu alto custo, em comparação com o ciclo efetivo de 3 dias de SMX-TMP, é uma limitação.

15. Agentes antifúngicos

Existem três grupos principais de agentes antifúngicos: polienos (p. ex., anfotericina B), azólicos (p. ex., fluconazol) e equinocandinas (p. ex., caspofungina). A seguir, são abordados os principais agentes, de modo sucinto.

► Anfotericina B

A anfotericina B é ativa e bactericida contra a maioria dos fungos patogênicos invasivos (p. ex., espécies de *Candida* e fungos filamentosos). É pouco absorvida; por conseguinte, as infecções sistêmicas devem ser tratadas por via IV. Em pacientes gravemente doentes, a dose é de 0,7-1,0 mg/kg/dia, infundida durante 4 horas. Podem ser usados esquemas de três vezes por semana para minimizar os efeitos colaterais. A eliminação do fármaco ocorre pelo trato biliar. Embora seja nefrotóxica, a anfotericina B não se acumula na insuficiência renal, e são efetuados ajustes da dose para minimizar a toxicidade.

A febre e os calafrios são comuns durante a infusão e, em geral, diminuem depois da primeira semana de tratamento. Com frequência, efetua-se um pré-tratamento com paracetamol ou ibuprofeno para reduzir esses sintomas. A nefrotoxicidade constitui o principal efeito grave do fármaco que limita o seu uso. A incidência de insuficiência renal pode ser reduzida mediante infusão de solução salina antes de cada dose. A insuficiência renal é geralmente reversível. A categoria de risco para a gravidez da FDA é B.

Para superar a limitação da posologia relacionada com os efeitos adversos, foi desenvolvido um sistema de administração lipossomal (p. ex., anfotericina lipossomal [AmBisome]), possibilitando um tratamento com doses mais altas, sem aumento da toxicidade sistêmica.

► Triazólicos (fluconazol, voriconazol)

Esses agentes fungistáticos constituem alternativas efetivas e menos tóxicas à anfotericina B no tratamento de muitas infecções fúngicas sistêmicas. Existem também algumas preparações tópicas e supositórios vaginais (p. ex., clotrimazol). Atuam por meio da inibição da biossíntese de ergosterol na membrana celular dos fungos e, em consequência, inibem o crescimento celular.

► Fluconazol

O fluconazol está disponível em preparações tanto IV quanto orais. Como a sua absorção é excelente, as doses diárias para tratamento oral e IV são iguais. O fluconazol é excretado principalmente pelos rins; por conseguinte, é necessário efetuar um ajuste da dose na insuficiência renal. Mostra-se ativo contra leveduras (p. ex., espécies de *Candida*, espécies de *Cryptococcus*), mas não contra fungos filamentosos. A dose diária habitual é de 200-400 mg por via oral ou IV, 1 vez/dia. Em ginecologia, é frequentemente utilizado no tratamento da vaginite por *Candida*, em uma dose oral única de 150 mg. De modo alternativo, para essa indicação, existem muitas preparações de azólicos intravaginais (p. ex., clotrimazol, miconazol), que são administrados de uma dose até 7-14 dias. O fluconazol é bem tolerado, e os efeitos colaterais incluem erupção cutânea (em menos de 5%) e náusea e vômitos.

► Voriconazol

O voriconazol é ativo contra leveduras, bem como contra fungos filamentosos. Trata-se do fármaco de escolha para o tratamento da aspergilose invasiva. O voriconazol está disponível em preparações tanto IV quanto orais, com excelente biodisponibilidade. Uma dose de ataque de 6 mg/kg IV, a cada 12 horas, é seguida de uma dose de manutenção de 4 mg/kg, a cada 12 horas. Na presença de depuração de creatinina inferior a 50 mL/min, deve-se mudar para a via oral (devido ao acúmulo do veículo IV). A dose oral é de 200 mg, 2 vezes/dia, para pacientes com peso acima de 40 kg. É necessário um ajuste da dose na presença de insuficiência hepática. Os efeitos colaterais mais frequentes consistem em distúrbios visuais reversíveis e erupção cutânea, que ocorrem em 20% dos casos.

► Equinocandinas

A caspofungina é a primeira equinocandina. Seu mecanismo de ação consiste em inibir a síntese de glicano (i.e., um componente integral da parede celular dos fungos). É usada no tratamento da candidíase e aspergilose invasivas (uma alternativa para o voriconazol). A caspofungina está apenas disponível em formulação IV. É necessário um ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática, mas não na insuficiência renal. A dose de caspofungina é de 70 mg IV no primeiro dia, seguida de 50 mg IV 1 vez/dia, para manutenção. É notavelmente atóxica. Existem também novos agentes nessa classe, como a **anidulafungina**. As equinocandinas estão incluídas na categoria C de risco para a gravidez da FDA.

16. Fármacos antivirais (aciclovir, valaciclovir, fanciclovir)

Serão abordados apenas os fármacos anti-herpes vírus, e não os antirretrovirais ou agentes anticitomegalovírus.

O **aciclovir** atua por meio da inibição da DNA polimerase viral e, portanto, bloqueia a síntese de DNA viral. É ativado pela timidina quinase viral. O espectro antiviral do aciclovir limita-se aos herpes vírus (p. ex., herpes vírus simples [HSV] e vírus

varicela-zoster [VVZ]). O **valaciclovir** é um profármaco do aciclovir. O **fanciclovir** é um profármaco do penciclovir com espectro de atividade semelhante ao do aciclovir. A biodisponibilidade do aciclovir oral é baixa (15-20%). O valaciclovir e o fanciclovir são prontamente absorvidos após administração oral (biodisponibilidade de 54-70% e 77%, respectivamente) e rapidamente convertidos em sua forma ativa (aciclovir e penciclovir, respectivamente). É necessário efetuar ajuste da dose desses fármacos na presença de insuficiência renal.

► Uso clínico na obstetrícia e ginecologia

O aciclovir constitui o agente de escolha para o HSV e o VVZ e pode ser administrado tanto por VO quanto por via IV. O valaciclovir e o fanciclovir são comparavelmente eficazes como alternativas orais e oferecem um esquema posológico mais conveniente.

1. O aciclovir é efetivo nas infecções genitais primárias pelo HSV. Em pacientes ambulatoriais, utiliza-se o aciclovir oral (400 mg a cada 8 horas, durante 7-10 dias). De modo alternativo, pode-se utilizar o valaciclovir ou o fanciclovir por via oral (1.000 mg 2 vezes/dia e 250 mg 3 vezes/dia, respectivamente, ambos durante 7-10 dias). O aciclovir tópico é menos efetivo, e o seu uso não é incentivado. O aciclovir IV (5 mg/kg a cada 8 horas, durante 5-7 dias) pode ser usado em pacientes hospitalizadas com infecções primárias graves pelo HSV.
2. Nas infecções genitais recorrentes pelo HSV, o tratamento iniciado pela paciente durante o pródromo ou com o aparecimento da primeira lesão está associado a uma redução de dois dias na duração dos sintomas. As opções incluem aciclovir, 800 mg 3 vezes/dia, durante 2 dias; valaciclovir, 500 mg 2 vezes/dia, durante 3 dias; e fanciclovir, 1.000 mg 2 vezes/dia, durante 1 dia.
3. A terapia supressora reduz a frequência de recidivas do HSV genital em 70-80% entre pacientes que sofrem recidivas frequentes (i.e., > 6 por ano). Os esquemas efetivos incluem aciclovir, 400 mg 2 vezes/dia, fanciclovir, 250 mg 2 vezes/dia, e valaciclovir, 1 g 1 vez/dia.
4. O tratamento com aciclovir no final da gravidez reduz a frequência de cesariana entre mulheres que apresentam herpes genital recorrente, uma vez que diminui a frequência de recidivas a termo. O efeito da terapia antiviral no final da gravidez sobre a incidência de herpes neonatal não é conhecido. Não há dados disponíveis para sustentar o uso da terapia antiviral em mulheres soropositivas para HSV sem história de herpes genital.
5. O aciclovir em altas doses constitui um tratamento efetivo para a varicela e o VVZ em adultos de mais idade.
6. Para as infecções por citomegalovírus (CMV), esses agentes são ineficazes.

► Toxicidade e efeitos colaterais

Os agentes orais (i.e., aciclovir, valaciclovir e fanciclovir) são, em geral, bem tolerados. O aciclovir IV pode causar flebite e, em 5% dos casos, nefrotoxicidade. A sua ocorrência pode ser evitada com hidratação prévia adequada.

Os dados disponíveis não indicam um risco aumentado de defeitos congênitos importantes em mulheres tratadas com aciclovir durante o primeiro trimestre, em comparação com a população geral. Entretanto, os dados sobre a exposição pré-natal ao valaciclovir e ao fanciclovir são muito limitados para fornecer informações úteis sobre o desfecho na gravidez.

Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S354-S367. PMID: 16080073.

Betts RF, Chapman SW, Penn RL, eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-12): 1-110. PMID: 21160495.

Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:332-336. PMID: 17431378.

Gilbert DN, Mollering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 40th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2010.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principle and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2010.

Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Guéant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006;354:2835-2837. PMID: 16807429.

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy. Available at: <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui211CPG0808.pdf>. Accessed August 2008.

PROFILAXIA ANTIMICROBIANA NA CIRURGIA

► Indicações

A profilaxia antimicrobiana reduz a incidência de infecção da ferida após certas cirurgias. Deve ser usada apenas para procedimentos com altas taxas de infecção, como procedimentos potencialmente contaminados (i.e., envolvendo superfícies de mucosa, como a vagina), cirurgias envolvendo a implantação de material de prótese (p. ex., cirurgias gerais nas quais são usadas telas, articulações artificiais) e procedimentos em que as consequências de uma infecção são graves.

► Microrganismos envolvidos

Para a maioria das infecções cirúrgicas ginecológicas, a fonte dos patógenos consiste na flora endógena da pele ou da vagina da paciente. Os procedimentos cirúrgicos ginecológicos, como laparotomias ou laparoscopias, não provocam soluções de continuidade das superfícies colonizadas por bactérias na vagina, e as infecções depois desses procedimentos resultam mais

comumente de bactérias da pele. O principal patógeno nessas cirurgias limpas é *S. aureus*. Os procedimentos que causam solução de continuidade da endocérvice, como histerossalpingografia, inserção de dispositivo intrauterino (DIU), biópsia endometrial, cromotubagem e dilatação e curetagem, podem disseminar para o endométrio e trompas uterinas os microrganismos encontrados na parte superior da vagina e endocérvice (p. ex., Enterobacteriaceae, estreptococos do grupo B).

► Momento mais apropriado de administração

Para que sejam eficazes, os antibióticos precisam ser administrados de modo que sejam alcançados níveis teciduais apropriados no momento da incisão e durante a cirurgia. Para atingir essa meta, os antibióticos devem ser iniciados de preferência menos de 1 hora antes da incisão para a maioria dos agentes (exceto a vancomicina e as quinolonas, visto que são infundidas durante uma hora). Um momento conveniente para a administração de profilaxia antibiótica é logo antes da indução anestésica.

Entretanto, o momento apropriado para a profilaxia antibiótica tem sido historicamente diferente para a cesariana; o antibiótico profilático era administrado somente após o clampeamento do cordão umbilical. A justificativa para essa conduta era evitar a exposição do recém-nascido aos antibióticos e impedir qualquer interferência nos resultados de cultura do recém-nascido em caso de suspeita de infecção neonatal. Em 2007, Sullivan e colaboradores relataram os resultados de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e prospectivo, comparando a administração da cefazolina uma hora antes da incisão da pele com a sua administração após o clampeamento do cordão umbilical. O grupo que recebeu o antibiótico mais cedo teve menos morbidade infecciosa global e menos endometrite, sem qualquer aumento associado nos efeitos adversos neonatais. Outros estudos semelhantes tiveram resultados comparáveis. Em setembro de 2010, essas evidências levaram o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) a publicar a Committee Opinion, recomendando que todas as pacientes submetidas à

cesariana recebam antibióticos profiláticos apropriados *antes* da incisão da pele.

► Duração

Na maioria dos casos, uma única dose é suficiente. Para procedimentos cuja duração corresponde a mais de duas meias-vidas do agente profilático, pode ser necessária uma ou mais doses suplementares intraoperatórias. Na maioria dos casos, a profilaxia não é estendida por mais de 24 horas.

► Escolha da profilaxia antibiótica em procedimentos selecionados

1. Histerectomia vaginal ou abdominal: cefazolina IV, 1-2 g, 30 minutos antes da incisão.
2. Cesariana: cefazolina IV, 1-2 g 30 minutos *antes* da incisão.
3. Aborto cirúrgico: primeiro trimestre, doxiciclina, 100 mg antes do procedimento e 200 mg depois; segundo trimestre, cefazolina IV, 1-2 g antes do procedimento.
4. Não há indicação de profilaxia antibiótica durante a inserção de DIU, histeroscopia e biópsia endometrial.

Uma alternativa para pacientes com hipersensibilidade imediata às penicilinas consiste em clindamicina mais gentamicina. Deve-se considerar o MRSA quando prevalente na comunidade ou em instituições onde a taxa de infecção pós-operatória por MRSA é alta; nessas circunstâncias, deve-se considerar o uso de vancomicina.

ACOG Committee Opinion No. 465: antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery: timing of administration. *Obstet Gynecol* 2010;116:791-792. PMID: 20733474.

ACOG Practice Bulletin No. 104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2009;113:1180-1189. PMID: 19384919.

Camann W, Tuomala R. Antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: always before skin incision! *Int J Obstet Anesth* 2011;20:1-2. PMID: 21126866.

45

Complicações perioperatórias, intraoperatórias e pós-operatórias na cirurgia ginecológica

Cecilia K. Wieslander, MD
Danielle D. Marshall, MD

COMPLICAÇÕES PRÉ-OPERATÓRIAS

Um dos principais objetivos da anamnese e do exame físico pré-operatório é identificar qualquer comorbidade médica pré-operatória que possa levar a um aumento na morbidade ou na mortalidade perioperatória. Se forem identificadas comorbidades, o cirurgião deve encaminhar a paciente para uma avaliação clínica para assegurar que as condições médicas da paciente estão otimizadas e estáveis o suficiente para prosseguir com a cirurgia em um risco aceitável.

DOENÇA CARDIOVASCULAR

Achados clínicos

A maioria das cirurgias ginecológicas caem no risco baixo (< 1%) ou intermediário (1-5%) de morte cardíaca ou de infarto do miocárdio não fatal (Quadro 45-1). É fundamental obter uma história pré-operatória cuidadosa para descobrir doenças cardíacas e/ou comórbidas que colocariam a paciente em uma categoria de alto risco cirúrgico. Se a paciente tiver condições cardíacas ativas, como síndrome coronariana instável, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias importantes, ou doença valvar grave, a cirurgia deve ser retardada ou cancelada (a menos que de emergência) e a paciente deve ser avaliada e tratada (Quadro 45-2). Deve-se determinar se a paciente tem uma história prévia de marca-passo, desfibrilador-cardioversor implantável, intolerância ortostática, ou outros fatores de risco clínicos que estão associados com risco cardiovascular perioperatório aumentado (Quadro 45-2). Se a paciente tem uma história de doença cardíaca, qualquer mudança recente nos sintomas deve ser evocada. Além disso, deve-se relatar as medicações atuais, incluindo doses e uso de álcool, tabaco, fármacos sem prescrição médica e drogas ilícitas. A história também deve incluir a capacidade funcional da paciente (Quadro 45-3). Avaliar a capacidade de uma pessoa de realizar tarefas diárias comuns correlaciona-se bem com o consumo máximo de oxigênio pelo teste ergométrico.

O American College of Cardiology/American Heart Association 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation

and Care for Noncardiac Surgery recomendam uma abordagem gradual para avaliação cardíaca perioperatória.

Etapa 1: A paciente precisa de cirurgia não cardíaca de emergência? Se sim, deve-se prosseguir com a cirurgia e supervisão perioperatória e estratificação pós-operatória e manejo de fatores de risco. Se não, deve-se prosseguir para a etapa 2.

Etapa 2: A paciente possui condições cardíacas ativas (ver Quadro 45-2)? Se sim, a cirurgia deve ser adiada, e as condições, avaliadas e tratadas. Se não, prosseguir com a etapa 3.

Etapa 3: O procedimento planejado é uma cirurgia de baixo risco (ver Quadro 45-1)? Se sim, prosseguir com a cirurgia planejada. Se não, prosseguir para a etapa 4.

Etapa 4: A paciente possui boa capacidade funcional (≥ 4 equivalentes metabólicos [MET]; ver Quadro 45-3) sem sintomas? Se sim, prosseguir com a cirurgia planejada. Se não, prosseguir com a etapa 5.

Etapa 5: Se a paciente tem capacidade funcional fraca, é sintomática, ou tem capacidade funcional desconhecida, então a presença de fatores de risco clínicos ativos determina a necessidade de avaliação adicional. Os fatores de risco clínicos incluem uma história de doença cardíaca, insuficiência cardíaca prévia ou compensada, doença cerebrovascular, diabetes melito e insuficiência renal.

- ≥ 3 fatores de risco clínicos + cirurgia de alto risco: o teste deve ser considerado se ele for modificar o tratamento.
- ≥ 3 fatores de risco clínicos + cirurgia intermediária: prosseguir com cirurgia planejada com controle da frequência cardíaca com betabloqueador ou considerar o teste não invasivo se for mudar o tratamento.
- Um ou dois fatores de risco clínicos + cirurgia de alto risco: prosseguir com a cirurgia planejada com controle da frequência cardíaca com betabloqueador ou considerar teste não invasivo se for mudar o tratamento.
- Um ou dois fatores de risco clínicos + cirurgia intermediária: prosseguir com a cirurgia planejada com controle da frequência cardíaca com betabloqueador ou considerar teste não invasivo se for mudar o tratamento.

Quadro 45-1 Risco cardíaco (morte cardíaca e infarto do miocárdio não fatal) para procedimentos não cardíacos

Estratificação de risco	Exemplos de procedimentos
Alto (cirurgia vascular) (risco relatado > 5%)	Cirurgia aórtica e outras cirurgias vasculares maiores Cirurgia vascular periférica
Intermediário (risco relatado 1-5%)	Cirurgia intraperitoneal Cirurgia intratorácica Endarterectomia da carótida Cirurgia de cabeça e pescoço Cirurgia ortopédica Cirurgia da próstata
Risco baixo (risco relatado < 1%)	Procedimentos endoscópicos Procedimentos superficiais Cirurgia da catarata Cirurgia da mama Cirurgia ambulatorial

Modificado e reproduzido, com permissão, de Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1707-1732.

- Nenhum fator de risco clínico: prosseguir com a cirurgia planejada.

▶ **Tratamento****A. Doença arterial coronariana**

Em pacientes com doença arterial coronariana conhecida ou oculta prévia, deve-se determinar a quantidade de miocárdio em risco, o limiar isquêmico, a função ventricular e se a condição da paciente está otimizada. Teste não invasivo seletivo pode ser utilizado para determinar o risco de isquemia da paciente durante a cirurgia.

B. Hipertensão

A indução anestésica causa um aumento na pressão arterial e na frequência cardíaca devido à ativação simpática. Essas mudanças são mais pronunciadas em pacientes com hipertensão não tratada do que em pacientes com hipertensão bem controlada. A cirurgia eletiva deve ser retardada se hipertensão estágio 3 (pressão arterial sistólica ≥ 180 mmHg e pressão arterial diastólica ≥ 100 mmHg). Se cirurgia de emergência for necessária, agentes intravenosos de ação rápida devem ser utilizados para controlar a pressão sanguínea perioperatoriamente.

As pacientes devem continuar tomando suas medicações anti-hipertensivas com um gole de água na manhã da cirurgia, e as medicações devem ser retomadas após a cirurgia. Alguns médicos recomendam a interrupção dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e dos antagonistas receptores de angiotensina na manhã da cirurgia. Essas medicações podem ser reiniciadas pós-operatoriamente após a paciente ficar euvolêmica para diminuir o risco de disfunção renal perioperatória.

No pós-operatório, causas reversíveis de hipertensão, como dor, ansiedade, hipervolemia, hipercarbia, hipoxia e distensão da

Quadro 45-2 Fatores de risco clínicos para complicações cardiovasculares perioperatórias aumentadas (infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, morte)**Condições cardíacas ativas que requerem tratamento intensivo e podem resultar em atraso ou cancelamento da cirurgia a menos que a cirurgia seja de emergência**

Síndromes coronarianas instáveis

Incluindo angina instável ou grave ou infarto do miocárdio recente (dentro de 30 dias)

Insuficiência cardíaca descompensada

Incluindo classe funcional IV da NYHA ou piora da insuficiência cardíaca ou insuficiência cardíaca de início recente

Arritmias importantes

Incluindo bloqueio AV de alto grau, bloqueio AV do tipo Mobitz II, bloqueio AV de terceiro grau, arritmias ventriculares sintomáticas, arritmias

supraventriculares (incluindo fibrilação atrial) com frequência ventricular não controlada (> 100 bpm em repouso), bradicardia sintomática, taquicardia ventricular recentemente reconhecida

Doença valvar grave

Incluindo estenose aórtica grave (gradiente de pressão médio > 40 mmHg, área da valva aórtica $< 1,0$ cm², ou sintomática), estenose mitral sintomática (dispneia progressiva ao esforço, pré-síncope de esforço, ou insuficiência cardíaca)

Outros fatores de risco clínicos que requerem avaliação cuidadosa do estado cardiovascular atual

História de doença cardíaca

História de insuficiência cardíaca compensada ou prévia

História de doença cerebrovascular

Diabetes melito

Insuficiência renal

AV, atrioventricular; NYHA, New York Heart Association.

Modificado e reproduzido, com permissão, de Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1707-1732.

Quadro 45-3 Requisitos de energia estimados para várias atividades

Equivalente metabólico (MET)	Questões para determinar a capacidade funcional
1 MET	Você consegue se cuidar sozinha? Você consegue comer, se vestir ou ir ao toalete?
> 1 MET, < 4 METs	Você consegue caminhar dentro de casa? Você consegue caminhar um quarteirão ou dois em uma região plana a 3-5 km/h?
4 METs	Você consegue realizar trabalho leve dentro de casa como tirar o pó ou lavar louça? Você consegue subir um lance de escadas ou subir uma ladeira? Você consegue caminhar em uma região plana a 6 km/h?
> 4 METs, < 10 METs	Você consegue correr uma curta distância? Você consegue realizar trabalho pesado dentro de casa como esfregar o chão ou levantar ou movimentar móveis pesados? Você consegue participar de atividades recreativas moderadas como golfe, boliche, dança, tênis de duplas, ou arremessar uma bola de beisebol ou de futebol americano?
> 10 METs	Você consegue participar de esportes vigorosos como natação, tênis, futebol americano, basquete ou esqui?

Modificado e reproduzido, com permissão, de Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1707-1732.

bexiga devem ser tratadas. As pacientes que utilizam medicações anti-hipertensivas crônicas devem reiniciar suas medicações usuais conforme necessário. As pacientes com pressão arterial sistólica sustentada maior que 180 mmHg ou pressão arterial diastólica maior que 110 mmHg devem ser tratadas uma vez que causas reversíveis tenham sido abordadas.

C. Doença cardíaca valvar

Nas pacientes com estenose aórtica sintomática, a cirurgia não cardíaca eletiva deve ser adiada ou cancelada porque o risco de mortalidade é de aproximadamente 10%. Essas pacientes requerem substituição da valva aórtica antes da cirurgia não cardíaca eletiva, mas necessária. Se a estenose aórtica for grave, mas assintomática, a cirurgia deve ser adiada ou cancelada se a valva não tiver sido avaliada dentro de um ano.

A estenose mitral significativa aumenta o risco de insuficiência cardíaca. Quando a estenose é grave, a paciente pode se beneficiar pela valvoplastia mitral por cateter balão ou reparo cirúrgico aberto antes da cirurgia de alto risco. Contudo, em geral, a correção cirúrgica pré-operatória não é indicada, a menos que a condição valvar tenha que ser corrigida para prolongar a sobrevivência.

As pacientes com fibrilação atrial que estão em risco de tromboembolismo devem receber heparina intravenosa pré-operatória e pós-operatória ou heparina de baixo peso molecular para cobrir períodos de anticoagulação subterapêutica.

As pacientes com valvas protéticas mecânicas precisam de manejo cuidadoso da anticoagulação quando se submeterem à cirurgia. A heparina perioperatória é recomendada para pacientes nas quais o risco de sangramento com anticoagulação oral é alto e o risco de tromboembolismo sem anticoagulação também é alto. Essas pacientes incluem aquelas com valva cardíaca mecânica na posição mitral, valva de Bjork-Shiley, trombose ou êmbolo recente (< 1 ano), ou três ou mais dos seguintes fatores de risco: fibrilação atrial, êmbolo prévio em qualquer momento,

condição hipercoagulável, prótese mecânica e fração de ejeção ventricular esquerda menor do que 30%.

As recomendações quanto à profilaxia de endocardite em pacientes com valvas cardíacas mecânicas foram modificadas recentemente. A American Heart Association não recomenda mais profilaxia de endocardite em pacientes que passam por cirurgia genitourinária ou gastrointestinal, incluindo cirurgia ginecológica, ou parto vaginal ou cesariana. A única exceção é em uma paciente com uma infecção que pudesse causar bacteremia, como corioamnionite ou pielonefrite. Nesses casos, a infecção subjacente deve ser tratada da maneira habitual e o tratamento deve incluir um regime eficaz para profilaxia de endocardite infecciosa (Quadro 45-4). Além das valvas cardíacas protéticas, a American Heart Association apenas recomenda profilaxia de endocardite para endocardite infecciosa prévia e doença cardíaca congênita (Quadro 45-5).

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. The ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1707-1732. PMID: 17950159.

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-1754. PMID: 17446442.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Em pacientes com uma história prévia de tromboembolismo venoso (TEV; embolia pulmonar ou trombose venosa profunda [TVP]), é importante ponderar o risco de um evento tromboembólico durante a interrupção de anticoagulação contra o risco

Quadro 45-4 Profilaxia com antibiótico para endocardite infecciosa

Tratamento	Antibiótico	Regime (dose única 30-60 minutos antes do procedimento)
Oral	Amoxicilina	2 g
Intravenoso	Ampicilina ou cefazolina/ceftriaxona	2 g IV 1 g IV
Alérgica à penicilina ou à ampicilina	Cefazolina ou ceftriaxona ou clindamicina	1 g IV 600 mg IV

Modificado e reproduzido, com permissão, de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-1754.

de sangramento quando a terapia antitrombótica é administrada próxima à cirurgia. As pacientes podem ser divididas em estratos de risco de acordo com seu risco sugerido para tromboembolismo perioperatório:

Risco alto:

- TEV recente (dentro de 3 meses)
- Trombofilia grave (p. ex., deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina, anticorpos antifosfolípidos ou anormalidades múltiplas)

Risco moderado:

- TEV dentro dos últimos 3-12 meses
- Condições trombofílicas não graves (p. ex., mutação do fator V de Leiden heterozigótico, mutação do fator II heterozigótico)
- TEV recorrente
- Câncer ativo (tratado dentro de seis meses ou paliativo)

Risco baixo:

- TEV único ocorreu > 12 meses atrás e não existem outros fatores de risco

Para as pacientes que se submetem a um procedimento cirúrgico maior, os antagonistas da vitamina K (varfarina) devem ser

suspensos cinco dias e os fármacos antiplaquetários (ácido acetil-salicílico, clopidogrel) 7-10 dias antes do procedimento. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) causam inibição reversível de atividade de ciclo-oxigenase mediada por plaquetas. Os AINEs com uma meia-vida curta (p. ex., ibuprofeno, indometacina) devem ser suspensos um dia antes da cirurgia, ao passo que os AINEs com uma meia-vida intermediária (p. ex., naproxen, celecoxib) devem ser suspensos 2-3 dias antes da cirurgia. Os AINEs com uma meia-vida longa (maior que 20 horas) devem ser suspensos 10 dias antes da cirurgia. Se a razão normalizada internacional (INR) ainda estiver elevada (i.e., maior ou igual a 1,5) 1-2 dias antes da cirurgia, pode-se administrar vitamina K oral em dose baixa (i.e., 1-2 mg) para normalizar a INR. Os antagonistas da vitamina K devem ser reiniciados aproximadamente 12-24 horas após a cirurgia e quando houver hemostasia adequada. Da mesma forma, os fármacos antiplaquetários devem ser retomados aproximadamente 24 horas (ou na manhã seguinte) após a cirurgia quando houver hemostasia adequada.

As pacientes sob risco alto ou moderado (ver estratos de risco) de tromboembolismo perioperatório precisam de "anticoagulação ponte" (*bridging anticoagulation*) com heparina de baixo peso molecular (HBPM) subcutânea em dose terapêutica ou com heparina não fracionada intravenosa (HNF). As pacientes sob risco baixo de tromboembolismo perioperatório podem

Quadro 45-5 Condições cardíacas para as quais a profilaxia para procedimentos obstétrico-ginecológicos associados com infecção ou procedimentos dentários é razoável

Condição cardíaca
Valva cardíaca protética ou material protético utilizado para reparo cardíaco
Endocardite infecciosa prévia
Doença cardíaca congênita (DCC)
DCC cianótica não tratada, incluindo desvios e condutos paliativos
Defeitos cardíacos congênitos completamente reparados com material ou dispositivo protético, colocado por cirurgia ou por intervenção de cateter, durante os primeiros 6 meses após o procedimento
DCC tratada com defeitos residuais no local ou adjacentes ao local de uma placa protética ou dispositivo protético (que inibe a endotelialização)
Receptora de transplante cardíaco que desenvolve valvopatia cardíaca

Modificado e reproduzido, com permissão, de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-1754.

usar HBPM subcutânea em dose baixa ou sem fazer a “ponte”. A “ponte” com HBPM pode ser facilmente administrada fora do hospital e não requer monitoração laboratorial. Um regime comum é enoxaparina 1 mg/kg duas vezes ao dia. A última dose de HBPM terapêutica deve ser dada na manhã anterior ao dia da cirurgia, não administrando, assim, a dose noturna. A HBPM terapêutica pode ser reiniciada em 24 horas para pacientes que se submetem a procedimentos cirúrgicos menores ou outros procedimentos invasivos, mas deve ser suspensa por 48-72 horas em pacientes que se submetem à cirurgias maiores. “Ponte” usando HNF intravenosa em dose terapêutica é realizada atingindo um tempo de tromboplastina parcial ativada alvo (TTPa) de 1,5-2,0 vezes o valor de TTPa de controle. A infusão é interrompida aproximadamente 4 horas antes da cirurgia e é reiniciada durante as 24 horas iniciais do pós-operatório. A “ponte” com HBPM é preferida à HNF intravenosa em um cenário ambulatorial.

Em pacientes que estão recebendo antagonistas da vitamina K e requerem um procedimento cirúrgico urgente, o efeito anticoagulante pode ser revertido com vitamina K oral ou intravenosa em baixa dose (2,5-5 mg). Se um efeito inverso imediato for necessário, a paciente pode receber plasma fresco congelado ou outro concentrado de protrombina além da vitamina K. Como não há agente farmacológico que possa reverter o efeito antitrombótico do ácido acetilsalicílico, do clopidogrel ou da ticlopidina, a transfusão de plaquetas ou a administração de outros agentes pró-hemostáticos pode ser dada a pacientes que estão se submetendo à cirurgia e têm sangramento excessivo ou ameaçador à vida.

Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):299S-339S. PMID: 18574269.

DOENÇA PULMONAR

► Complicações

As complicações pulmonares pós-operatórias, como atelectasia, pneumonia, insuficiência respiratória e exacerbação de doença pulmonar crônica subjacente, ocorrem em taxas similares às complicações cardíacas. Em um estudo de 2.964 pacientes que se submeteram à cirurgia não cardíaca eletiva, complicações pulmonares e cardíacas pós-operatórias ocorreram em 2,0% e 2,2%, respectivamente.

Todos os pacientes que realizam cirurgia não cardiorádica devem ser avaliados quanto à presença de fatores de risco significativos para complicações pulmonares pós-operatórias a fim de receberem intervenções pré e pós-operatórias para reduzir o risco pulmonar. Esses fatores de risco incluem (1) doença pulmonar obstrutiva crônica, (2) idade acima de 60 anos, (3) classe II ou mais alta da American Society of Anesthesiologists (ASA), (4) funcionalmente dependente, (5) e insuficiência cardíaca congestiva. A doença pulmonar obstrutiva crônica é o fator de risco mais comumente identificado para complicações pulmonares pós-operatórias, com uma razão de chances (*odds ratio*) de 1,79. Idade avançada é um preditor importante de complicações pulmonares pós-operatórias, mesmo após ajuste para condições comórbidas. O risco de complicações pulmonares é duas vezes

Quadro 45-6 Classificação da American Society of Anesthesiologists (ASA)

ASA	Definição da classe
I	Paciente saudável normal
II	Paciente com doença sistêmica leve
III	Paciente com doença sistêmica que não é incapacitante
IV	Paciente com doença sistêmica incapacitante que é uma ameaça constante à vida
V	Paciente moribundo que não se espera que sobreviva por 24 horas com ou sem a cirurgia

Modificado e reproduzido, com permissão, de Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:581-595.

maior para pacientes com idade entre 60-69 anos e três vezes maior para pacientes com idade entre 70-79 anos. A classificação da ASA (Quadro 45-6) mostrou predizer complicações pulmonares e cardíacas pós-operatórias. Uma classe II ou mais da ASA tem um risco 4,9 vezes maior de complicações pulmonares comparada com a classe I da ASA. Da mesma forma, uma classe II ou mais da ASA tem um risco 2,3 vezes maior de complicações pulmonares do que a classe I ou II da ASA combinadas. A dependência funcional também aumenta o risco de complicações pulmonares pós-operatórias. A dependência total (incapacidade de realizar quaisquer atividades de vida diária) aumenta o risco em 2,5 vezes, ao passo que a dependência parcial (necessidade de equipamento ou de dispositivos e auxílio de outra pessoa para algumas atividades da vida diária) aumenta o risco em 1,7 vezes. Por fim, a insuficiência cardíaca congestiva aumenta o risco de complicações pulmonares pós-operatórias em quase três vezes. O tabagismo tem apenas um risco aumentado modesto de complicações pulmonares, com uma razão de chances de 1,26. Ao contrário das crenças prévias, a obesidade e a asma leves a moderadas não são fatores de risco significativos para complicações pulmonares pós-operatórias.

Os fatores de risco relacionados ao procedimento são uma outra consideração importante quando se tenta reduzir as complicações pulmonares pós-operatórias. Determinados procedimentos carregam um risco mais alto de complicações. Esses procedimentos incluem reparo de aneurisma aórtico, cirurgia torácica, cirurgia abdominal (especialmente cirurgia abdominal superior), neurocirurgia, cirurgia prolongada, cirurgia de cabeça e pescoço, cirurgia de emergência e cirurgia vascular. A duração da cirurgia também afeta complicações pulmonares pós-operatórias. Uma cirurgia prolongada que dura mais de 3-4 horas duplica a taxa de complicações pulmonares pós-operatórias. Por fim, anestesia geral e cirurgia de emergência aumentam o risco de complicações pulmonares pós-operatórias por uma razão de chances de 1,83 e 2,21, respectivamente.

Testes de laboratório para estimar o risco cirúrgico não mostraram ser melhores do que uma anamnese e um exame físico

cuidadosos. Portanto, o American College of Physicians não recomenda espirometria ou radiografia de tórax pré-operatória para predizer risco de complicações pulmonares pós-operatórias. A espirometria é recomendada apenas para cirurgia torácica, e estudos de radiografias de tórax pré-operatórias têm mostrado que 10-23% das radiografias torácicas são anormais, mas apenas 1,3-3% foram clinicamente significativas. Curiosamente, uma albumina sérica baixa menor que 3,5 mg/dL é um marcador eficaz de risco aumentado de complicações pulmonares pós-operatórias e deve ser mensurada em todos os pacientes com suspeita de ter hipoalbuminemia. As medidas devem ser consideradas em pacientes com um ou mais fatores de risco para complicações pulmonares.

► Tratamento

Todas as pacientes que tiverem risco mais alto de complicações pulmonares pós-operatórias após avaliação perioperatória devem receber tratamento para reduzir as complicações pós-operatórias. Esses tratamentos incluem (1) exercícios de respiração profunda ou espirometria de incentivo e (2) uso seletivo de sonda nasogástrica em pacientes com náusea e vômito pós-operatórios, incapacidade de tolerar ingestão oral, ou distensão abdominal sintomática.

Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:581-595. PMID: 16618956.

DOENÇA ENDÓCRINA

As doenças endócrinas são comuns em pacientes que se apresentam para cirurgia eletiva. Esta seção irá discutir o manejo perioperatório de diabetes, hipertireoidismo e hipotireoidismo e insuficiência suprarrenal induzida por corticosteroide.

1. Diabetes melito

► Achados clínicos

O diabetes é o distúrbio endócrino mais comum, afetando mais de 20 milhões de americanos. Estima-se que 50% desses pacientes precisem de cirurgia ao longo da vida. Todos os pacientes com diabetes devem ter uma avaliação pré-operatória cuidadosa. O médico deve perguntar sobre complicações diabéticas existentes, como neuropatias (sensorial periférica, disfunção da bexiga, gastroparesia e não percepção de hipoglicemia), retinopatia, nefropatia, hiperlipidemia e hipertensão. O controle de glicose pré-operatório deve ser avaliado, visto que a glicemia elevada acima de 150 mg/dL leva à disfunção dos macrófagos. Isso aumenta o risco de infecção e de atrasar a cicatrização da ferida operatória. O valor da hemoglobina glicosilada (HbA1c) é um indicador do nível glicêmico acima de 120 dias, mas está fortemente relacionado ao nível durante os últimos 2-3 meses. O valor normal é de até 6% e o objetivo da American Diabetes Association é um nível de HbA1c menor do que 7% (considerado controle adequado).

Os valores de HbA1c acima de 8% correspondem a níveis médios de glicose sanguínea maiores do que 180 mg/dL e são uma indicação de controle glicêmico insatisfatório. Como o diabetes é a causa principal de insuficiência renal, é importante mensurar a função renal no pré-operatório. A função renal prejudicada aumenta o risco de hipoglicemia perioperatória porque ela prolonga a meia-vida da insulina e das sulfonilureias. O principal objetivo do manejo perioperatório em pacientes com diabetes é minimizar a hiperglicemia e evitar hipoglicemia, hipovolemia e hipo ou hipercalemia. A cirurgia e a anestesia invocam uma resposta de estresse que leva a uma hiper-secreção de hormônios contrarreguladores, culminando em hiperglicemia. Isso pode levar à cetoacidose diabética (CAD) em pacientes com diabetes do tipo 1 e à hiperglicemia hiperosmolar não cetótica (HHNC) em pacientes com diabetes do tipo 2. Não existem diretrizes atuais sobre controle glicêmico perioperatório, mas uma abordagem razoável é manter os níveis de glicose no sangue abaixo de 200 mg/dL intraoperatoriamente e abaixo de 150 mg/dL pós-operatoriamente, porém evitar níveis abaixo de 80 mg/dL.

► Tratamento

O manejo perioperatório das medicações anti-hiperglicêmicas pode ser desafiador, especialmente se for solicitado que a paciente fique em NPO (nada pela via oral) perioperatoriamente. As tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona e troglitazona) podem ser suspensas na manhã da cirurgia, e as sulfonilureias (glipizida e gliburida) devem ser suspensas pré-operatoriamente. A biguanida metformina, que tem sido associada com o desenvolvimento de acidose láctica, deve ser interrompida 24 horas pré-operatoriamente e reiniciada 48-72 horas pós-operatoriamente uma vez que a função renal normal tenha sido documentada. Tiazolidinedionas e sulfonilureias podem ser reiniciadas uma vez que a ingestão enteral seja permitida.

As pacientes que utilizam rotineiramente insulina devem preferencialmente ser agendadas como o primeiro caso do dia para minimizar hiper ou hipoglicemia. As pacientes com diabetes do tipo 1 precisam de insulina basal o tempo todo para evitar CAD. Na noite anterior ao procedimento, a paciente deve fazer ingestão oral normal e continuar a dose noturna habitual de glargina/NPH ou uma mistura. As pacientes que utilizam bombas de insulina devem continuar a taxa basal normal durante a noite. Na manhã do procedimento, os hipoglicemiantes de ação curta não devem ser administrados a menos que a glicemia esteja acima de 200 mg/dL e mais de três horas pré-operatoriamente. Se a paciente usa insulina glargina (ação longa), a dose habitual de glargina deve ser fornecida ou pode-se colocar a paciente em esquema de gotejamento de insulina. As pacientes que usam uma bomba de insulina devem continuar a taxa basal normal e fazer infusão de D5 durante toda a operação. Se a paciente usa NPH (ação intermediária) ou outro esquema de insulina, deve-se tomar os passos seguintes. Insulina de ação curta não deve ser dada dentro de 3-4 horas antes do procedimento (i.e., nenhuma mistura no pré-operatório). Metade da dose normal de insulina de ação intermediária, com D5 em uma taxa controlada, deve ser administrada durante todo o procedimento. Se realizar uma operação sem D5 contínua, a insulina não deve ser fornecida pré-operatoriamente. Durante cirurgia de emergência, não se deve dar insulina de ação curta em bólus

no pré-operatório. Em vez disso, monitoração frequente (a cada 30-60 minutos) da glicose deve ser realizada durante toda a operação. Um gotejamento de insulina deve ser iniciado para taxa de glicemias acima de 200 mg/dL.

2. Hipertireoidismo

► Achados clínicos

O hipertireoidismo não tratado causa um aumento na pressão sanguínea, na frequência cardíaca e no volume de sangue circulante, que leva a um débito cardíaco aumentado de 50-300%. Essas mudanças podem limitar a capacidade da paciente de responder ao estresse da cirurgia e podem levar à crise tireotóxica e a colapso cardiovascular. Portanto, testes de função da tireoide devem ser avaliados em todas as pacientes com hipertireoidismo pré-operatoriamente.

► Tratamento

As pacientes com hipertireoidismo não controlado que se apresentam para cirurgia eletiva devem ter sua cirurgia adiada até que estejam clinicamente estabilizadas. Se uma paciente precisa de cirurgia de urgência ou de emergência, o anestesiológista deve ter os fármacos disponíveis que bloqueiam os efeitos sistêmicos dos hormônios da tireoide em excesso, como betabloqueadores, medicações antitireoideas (propiltiouracil e metimazol) e iodo. A paciente deve tomar suas medicações antitireoideas na manhã da cirurgia e retomar as medicações após a cirurgia quando tolerar ingestão enteral.

► Complicações

A complicação perioperatória mais grave é a crise tireotóxica, que geralmente surge por hipertireoidismo não diagnosticado ou subtratado. Ela pode ocorrer a qualquer momento no período perioperatório, mas em geral ocorre intraoperatoriamente ou nas primeiras 48 horas. Os sintomas da tempestade tireotóxica são inespecíficos e incluem febre (até 41,1°C), taquicardia e *delirium*. A taxa de mortalidade é de 10-75% e a paciente deve ser tratada em um ambiente de cuidado intensivo. O tratamento inclui tionamidas, betabloqueadores, antipiréticos e medidas de resfriamento externo.

3. Hipotireoidismo

► Achados clínicos

O hipotireoidismo é um distúrbio endócrino comum que afeta 1% de todas as pacientes. As pacientes com hipotireoidismo bem-controlado e aquelas com hipotireoidismo leve a moderadamente controlado podem, geralmente, realizar cirurgia eletiva sem um aumento no seu risco perioperatório. O médico deve monitorar de perto os sintomas de piora do hipotireoidismo, incluindo *delirium*, íleo prolongado, infecções sem febre e coma mixedematoso. Devido à meia-vida longa da levotiroxina (uma semana), a paciente não precisa tomar sua dose na manhã da cirurgia. A levotiroxina pode ser reiniciada no pós-operatório uma vez que a paciente tolere ingestão enteral.

► Tratamento

As pacientes com hipotireoidismo grave (coma mixedematoso) devem ser estabilizadas clinicamente antes de qualquer cirurgia eletiva. O coma mixedematoso é raro e geralmente se apresenta pós-operatoriamente. Ele tem uma taxa de mortalidade relatada de 80% e é precipitado por insultos como infecção, exposição ao frio e medicações (sedativas e analgésicas). O coma mixedematoso é caracterizado por estado mental gravemente deprimido (às vezes coma ou convulsões), hipotermia, bradicardia, hiponatremia, insuficiência cardíaca e hipopneia. O coma mixedematoso é uma emergência médica que requer admissão na unidade de cuidado intensivo e administração urgente de levotiroxina intravenosa. A desidratação está frequentemente presente e ressuscitação hídrica agressiva com dextrose e solução salina normal deve ser realizada. Os glicocorticoides intravenosos devem ser fornecidos porque a insuficiência suprarrenal concomitante está muitas vezes presente. A resolução dos sintomas deve ser vista dentro de 24 horas.

4. Insuficiência suprarrenal

A insuficiência suprarrenal limita a capacidade da paciente em responder ao estresse durante a cirurgia.

► Patogênese

A insuficiência suprarrenal primária é causada por adrenalite autoimune, infecção, adrenalectomia e sepse, ao passo que a insuficiência suprarrenal secundária é devido a depressão hipófise, lesões e tumores. A insuficiência suprarrenal terciária é causada por administração de glicocorticoides exógenos, que suprimem o hormônio liberador de corticotrofina hipotalâmico e o hormônio adrenocorticotrófico hipofisário (ACTH). Essas pacientes podem precisar de suplementação de esteroide perioperatória (esteroides em dose de estresse).

► Tratamento

Há uma ampla variabilidade na resposta individual a uma dose particular e na duração do tratamento. Contudo, em geral, as pacientes que receberam o equivalente a 20 mg/dia de prednisona por mais de 5 dias podem estar em risco de insuficiência suprarrenal. Se a paciente estiver em tratamento por um mês ou mais, ela pode ter insuficiência suprarrenal por até 6-12 meses após cessar a terapia. As pacientes que estavam com uma dose de prednisona equivalente a 5 mg (ou menos) por qualquer período de tempo geralmente não terão insuficiência suprarrenal e não precisarão receber esteroides em dose de estresse. O tratamento de pacientes que tomam mais de 5 mg/dia de prednisona ou equivalente é controverso. Alguns especialistas recomendam realizar um teste de estimulação de ACTH curto pré-operatoriamente em pacientes que recebem esteroides equivalentes a 20 mg/dia. Apenas as pacientes que não respondem de forma apropriada receberiam esteroides em dose de estresse perioperatoriamente. Outros especialistas realizam o teste de estimulação de ACTH para pacientes que recebem 6-19 mg/dia de prednisona enquanto dão esteroides em dose de estresse para as pacientes que tomam 20 mg/dia ou

mais. Por fim, alguns autores recomendam dar esteroides em dose de estresse a todas as pacientes que tomam mais de 5 mg/dia de dose equivalente de prednisona. Na nossa prática, tratamos todas as pacientes que tomam mais de 5 mg/dia de prednisona com esteroides em dose de estresse perioperatoriamente. As pacientes que tomam 5 mg/dia ou menos de prednisona devem continuar sua dose de manutenção habitual oral ou intravenosamente à medida que a situação clínica necessite.

Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for suprarrenal insufficiency. *JAMA* 2002;287:236-240. PMID: 11779267.

Kohl BA, Schwartz S. Surgery in the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin N Am* 2009;93:1031-1047. PMID: 19665618.

DOENÇA RENAL

Achados clínicos

Estudos laboratoriais pré-operatórios devem incluir uma medida da taxa de filtração glomerular (TFG) para assegurar que a dosagem correta de medicações excretadas pelo rim seja fornecida. Um hemograma completo, uma tipagem e rastreamento devem ser realizados, porque muitas pacientes com doença renal crônica têm anemia e algumas pacientes podem requerer uma transfusão sanguínea pré-operatória. Os eletrólitos devem ser verificados, porque distúrbios eletrolíticos são comuns. Até 50% das pacientes possuem hipercalcemia, e alguns estudos sugerem que intervenção aguda deve ser reservada para níveis de potássio acima de 6,5 mmol/L.

Complicações

As pacientes com doença renal crônica têm um risco 2 a 5 vezes maior de óbito pós-operatório e de eventos cardiovasculares do que aquelas com função renal normal. As pacientes que recebem diálise têm risco maior desses eventos.

Durante a avaliação pré-operatória, o médico deve estabelecer o tipo e a gravidade da doença renal, quaisquer condições comórbidas, quaisquer complicações relacionadas com o nível de função renal, risco de perda de função renal e risco de doença cardiovascular. Os fatores de risco modificáveis devem ser otimizados antes da cirurgia. Uma pressão sanguínea arterial média de 110 mmHg está associada com taxas aumentadas de complicações cardiovasculares e renais. Portanto, o objetivo da pressão sanguínea pré-operatória deve ser 130/80 mmHg. Para minimizar o risco de sobrecarga de volume, desequilíbrios eletrolíticos e sangramento urêmico, as pacientes que requerem diálise devem recebê-la dentro de 24 horas da cirurgia. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os antagonistas da angiotensina II (ARAs) estão associados com hipotensão intraoperatória, especialmente com a indução da anestesia geral. Recomenda-se descontinuar inibidores da ECA e ARAs por pelo menos 10 horas antes da anestesia geral.

Tratamento

Se uma paciente precisa de meio de contraste intraoperatoriamente ou durante um estudo radiológico, um agente de contraste

não iônico é recomendado para reduzir o risco de nefropatia induzida por contraste. Além disso, as pacientes devem ser bem-hidratadas, outros fármacos nefrotóxicos e hipotensão devem ser evitados e medicações como N-acetilcisteína (Mucomyst 600 mg via oral duas vezes ao dia um dia antes e/ou no dia do procedimento) podem ser administradas. A laparoscopia reduz o fluxo sanguíneo renal e pode causar hipotensão (que pode agravar mais o fluxo sanguíneo renal reduzido). Para atenuar essas mudanças, a pressão de insuflação abdominal não deve exceder 15 mmHg, e recomenda-se reposição hídrica adequada.

Jones nDR, Lee HT. Surgery in the patient with renal dysfunction. *Med Clin North Am* 2009;93:1083-1093. PMID: 18299098.

Mathew A, Devereaux PJ, O'Hare A, et al. Chronic kidney disease and postoperative mortality: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73:1069-1081. PMID: 19665621.

DOENÇA HEPÁTICA

Achados clínicos

O manejo da paciente cirúrgica com doença hepática deve começar com anamnese e exame físico cuidadosos. Isso também serve como um teste de rastreamento para pacientes com doença assintomática. Deve-se perguntar sobre uma história prévia de cirurgias, icterícia ou transfusões sanguíneas, uso de álcool e de outras drogas recreativas, história sexual e uma revisão dos sistemas. A revisão dos sistemas deve incluir prurido, cansaço fácil, sangramento excessivo após trauma menor, distensão abdominal e ganho de peso. O exame físico deve incluir sinais de doença hepática, como icterícia, palidez, ascite, hepatomegalia, esplenomegalia, eritema palmar e nevos aracniformes. Se houver qualquer suspeita de doença hepática, deve-se realizar teste sanguíneo para função hepática, incluindo estudos de coagulação, eletrólitos e enzimas hepáticas. Contudo, o teste pré-operatório de rotina da função hepática não é recomendado devido ao seu baixo rendimento de resultados anormais (menor que 1%).

Complicações

Estudos mais antigos relataram altas taxas de mortalidade em pacientes com hepatite aguda. Portanto, recomenda-se adiar a cirurgia eletiva nessas pacientes até que os testes de função hepática estejam normalizados. A cirurgia é geralmente considerada segura em pacientes com hepatite crônica. Em geral, as pacientes com fígado gorduroso toleram bem a cirurgia, enquanto as pacientes com hepatite alcoólica e cirrose têm morbidade e mortalidade pós-operatórias aumentadas. As pacientes com história de abuso de álcool têm risco aumentado de complicações pós-operatórias, como cicatrização insatisfatória de ferida, infecções, sangramento e delirium. As pacientes devem abster-se do consumo de bebidas alcoólicas para melhorar a função hepática e devem ser monitoradas de perto para sinais de abstinência de álcool.

As pacientes com cirrose possuem uma mortalidade pós-operatória alta de 10-80%. Essas pacientes podem ter distúrbios nutricionais, ascite, perfil de coagulação anormal, disfunção

renal e encefalopatia. Cinco fatores que afetam significativamente a mortalidade em pacientes com cirrose incluem ascite, albumina, bilirrubina, encefalopatia e estado nutricional. As pacientes cirróticas se beneficiam do tratamento pré-operatório agressivo de coagulopatia, ascite e encefalopatia. A coagulopatia pode ser tratada pré-operatoriamente com vitamina K (10 mg subcutânea); contudo, a vitamina K não corrige o tempo de protrombina se houver síntese hepática diminuída. Nesses casos, a infusão de plasma fresco congelado (PFC) geralmente traz o tempo de protrombina aos limites normais. Se a vitamina K e o PFC não reduzirem o tempo de protrombina para 3 segundos do normal, deve-se administrar crioprecipitado. As pacientes cirróticas possuem um risco alto de desenvolver encefalopatia pós-operatoriamente. Constipação, infecção, sangramento gastrointestinal superior, uremia, alcalose e uso excessivo de sedativos são fatores precipitantes conhecidos de encefalopatia. Ascite pode causar comprometimento respiratório e deiscência da ferida operatória. Ela deve ser tratada de forma agressiva no pré-operatório com diuréticos e paracentese. A evidência crescente sugere que os procedimentos laparoscópicos têm morbidade e mortalidade operatórias diminuídas em comparação com procedimentos abertos em pacientes com cirrose.

Rizvon MK, Chou CL. Surgery in the patient with liver disease. *Med Clin North Am* 2003;87:211-227. PMID: 12575891.

DOENÇA REUMATOLÓGICA

► Complicações

Dois desafios comuns no manejo perioperatório de pacientes com doença reumatológica são o posicionamento cirúrgico e o manejo perioperatório de medicações antirreumáticas. As pacientes com doença reumatológica muitas vezes possuem mobilidade articular restrita e dor. Para diminuir o risco de exacerbação de dor pós-operatória e de lesão intraoperatória nas articulações, é importante avaliar pré-operatoriamente a mobilidade da articulação. Além disso, é útil posicionar essas pacientes acordadas (i.e., em posição de litotomia) para assegurar que as articulações não sejam hiperflexionadas ou hiperestendidas.

► Tratamento

Quando se decide se a medicação antirreumática deve ou não ser interrompida, deve-se ponderar o risco de cicatrização insatisfatória de ferida e de complicações pós-operatórias com a manutenção do controle da doença. O metotrexato tem sido extensamente estudado e deve ser continuado em pacientes de outro modo saudáveis. Comparadas com as pacientes que descontinuaram o fármaco, as pacientes que continuaram com metotrexato tiveram menos infecções e menos crises. Existe apenas um número limitado de estudos sobre leflunomida, e os resultados são conflitantes. Contudo, devido à meia-vida muito longa da leflunomida, sua interrupção seria necessária por um período longo e provavelmente não é necessária. Dados sobre hidroxicloroquina não mostram um risco aumentado de infecção, e o fármaco tem uma meia-vida longa. Faltam dados clínicos sobre

o uso perioperatório de sulfasalazina. O fármaco tem uma meia-vida curta e é eliminado primariamente pelos rins. Alguns autores sugerem interrupção da sulfasalazina pelo menos no dia da cirurgia. Três estudos sobre azatioprina não mostraram associação do fármaco com quaisquer complicações pós-operatórias, e ele é considerado seguro. Embora dados preliminares sobre agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) mostrem que o risco de infecções pode ser mais baixo do que inicialmente esperado, ainda é recomendado descontinuar os fármacos antes da cirurgia por várias semanas. O agente bloqueador de TNF não deve ser reiniciado até que a cicatrização da ferida esteja completa. Não existem dados disponíveis sobre os fármacos anakinra, rituximab ou abatacept. Os AINEs e o ácido acetilsalicílico devem ser descontinuados conforme previamente descrito neste capítulo, ao passo que os glicocorticoides não devem ser descontinuados pré-operatoriamente. A paciente com suspeita de supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal deve receber suplementação de esteroide em dose de estresse, conforme descrito previamente.

Pieringer H, Stuby U, Biesenback G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:278-286. PMID: 17204310.

COMPLICAÇÕES INTRAOPERATÓRIAS

As complicações intraoperatórias podem ocorrer até nas mãos do cirurgião mais experiente. Vários fatores, como a experiência do cirurgião, a técnica e o conhecimento da anatomia pélvica, podem evitar algumas dessas complicações. Contudo, um cirurgião deve sempre estar preparado para reconhecer e tratar lesões quando ocorrerem de uma maneira organizada e pontual. As complicações listadas nas seções seguintes compreendem algumas das complicações mais comuns e graves encontradas na cirurgia ginecológica.

LESÕES DO TRATO URINÁRIO

1. Lesão da bexiga

As lesões na bexiga ocorrem mais comumente enquanto é feita a dissecação da bexiga durante a histerectomia abdominal ou laparoscópica. A bexiga também pode ser lesionada quando se tenta entrar no fundo de saco anterior durante histerectomia vaginal. A laceração da bexiga pode ser confirmada enchendo-se a bexiga com leite estéril ou azul de metileno retrógrado por meio de um cateter uretral. A lesão na bexiga é reparada com duas camadas de sutura absorvível. A sonda de Foley é deixada no local por vários dias (5 a 7 dias se a lesão for na cúpula e 7 a 10 dias se a lesão for na base da bexiga) para prevenir distensão da bexiga e permitir que o reparo cicatrize. Outro procedimento que pode resultar em lesão da bexiga é o *sling* retropúbico suburetral usado para tratar incontinência urinária de esforço. O risco é de aproximadamente 5%. Portanto, esse procedimento inclui cistoscopia de rotina para detectar essas lesões. Se uma cistostomia está presente, o cirurgião deve recolocar o trocarte e então manter a

drenagem por sonda de Foley por 2-3 dias. Lesões muito pequenas na bexiga, como uma lesão por agulha de Veress, geralmente não requerem reparo e podem ser tratadas de forma conservadora com drenagem por sonda de Foley.

2. Lesão ureteral

► Achados clínicos

As lesões ureterais são raras, porém são complicações reconhecidas na cirurgia ginecológica. A incidência associada com histerectomias varia de 0,03-1,5%. Muitas dessas lesões intraoperatórias não são reconhecidas e causam morbidade significativa, incluindo pielonefrite, peritonite urinária, fístula ureterovaginal e perda de um rim funcional. As taxas de lesão são aumentadas com operações para prolapso de órgão pélvico e nas mulheres com aderências por endometriose ou cirurgia prévia, anatomia pélvica distorcida por malignidade e útero aumentado.

Os locais comuns de lesões ureterais estão no nível do ligamento infundibulopélvico, visto que o ureter corre sob a artéria uterina, nos ligamentos uterossacrais distais e no ápice lateral da vagina antes de sua inserção na bexiga. Os mecanismos de dano ureteral incluem transecção, ligação, torção, queimadura, desvascularização ou esmagamento dos ureteres. Algumas dessas lesões podem ser detectadas durante a cirurgia; contudo, a maioria das lesões não é suspeitada e é diagnosticada pós-operatoriamente. O reconhecimento precoce de uma lesão é fundamental para preservar a função daquele rim, e o reparo tem mais probabilidade de ser bem-sucedido se realizado durante a cirurgia inicial.

A cistoscopia intraoperatória com índigo carmin intravenoso oferece confirmação de permeabilidade ureteral bilateral. Se o efluxo de corante azul for lento ou ausente a partir de um orifício ureteral, então deve-se suspeitar de uma lesão ureteral. Se a lesão for confirmada, recomenda-se uma consulta a um urologista. Se um procedimento abdominal está sendo realizado e um cistoscópio não está disponível, um outro método de avaliar a função ureteral é por meio de uma cistostomia intencional usando um endoscópio. Neste caso, uma sutura em bolsa de tabaco é colocada no ápice da bexiga e uma pequena cistostomia intencional é feita dentro dela. O endoscópio a 0 ou 30° é então colocado por meio da cistostomia para avaliar a bexiga e os orifícios ureterais. Uma vez que o endoscópio é removido, a sutura em bolsa de tabaco é amarrada e uma segunda camada sobreposta é colocada. A bexiga deve ser drenada pós-operatoriamente por 5-7 dias usando uma sonda de Foley. Se a cistoscopia não for diagnóstica ou se houver forte suspeita de uma lesão, então a colocação de *stent* transuretral pode ser requerida e o serviço de consulta apropriado deve ser chamado intraoperatoriamente.

Os estudos sobre cistoscopia universal durante histerectomias de rotina mostraram custo-efetiva devido às baixas taxas de lesão ureteral. Contudo, se a paciente tiver risco alto ou houver suspeita, a cistoscopia deve ser realizada.

Se uma paciente desenvolver dor no flanco no período pós-operatório, deve-se suspeitar de lesão ureteral. A lesão no trato urinário pode ser detectada por um pielograma intravenoso (PIV). Uma ultrassonografia renal pode revelar hidronefrose ou hidroureter. Se um acúmulo de líquido for observado no abdome, pode ser um urinoma de um ureter seccionado. A drenagem de

líquido claro da ferida cirúrgica ou da vagina pode ser por uma fístula. Se esse líquido for enviado para verificar níveis de creatinina, o líquido de um vazamento de urina demonstraria uma concentração de creatinina muito mais alta do que os níveis de creatinina sérica da paciente.

Ibeanu OA, Chesson RR, Echols KT, et al. Urinary tract injury during hysterectomy based on universal cystoscopy. *Obstet Gynecol* 2009;113:6-10. PMID: 19104353.

Visco AG, Taber KH, Weidner AC, et al. Cost-effectiveness of universal cystoscopy to identify ureteral injury at hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2001;97 (5 Pt 1):685-692. PMID: 11339916.

LESÃO DO TRATO GASTRINTESTINAL

O intestino é suscetível à lesão durante todos os tipos de cirurgias ginecológicas, abdominais, laparoscópicas e vaginais. As pacientes com risco mais alto incluem aquelas com aderências de cirurgia prévia, endometriose, abscesso tubo-ovariano, ou malignidade avançada.

► Intestino delgado

As pacientes com aderências de cirurgia prévia estão particularmente em risco, especialmente na entrada na cavidade peritoneal. O intestino delgado pode ser lesionado por eletrocautério ou via enterotomia. Pequenos defeitos do revestimento seroso ou muscular podem ser reparados usando pontos separados com seda 3-0 ou suturas absorvíveis sintéticas em uma ou duas camadas. As linhas de reparo de sutura devem ser perpendiculares ao eixo longo do intestino para prevenir estreitamento do lúmen intestinal. Lesões maiores e lesões térmicas podem precisar de ressecção segmentar com reanastomose ou com o uso de um dispositivo grampeador.

► Intestino grosso

A lesão no intestino grosso é reparada de forma semelhante à do intestino delgado. Reparo por sutura e ressecção com reanastomose são técnicas utilizadas no reparo. Contudo, se a reanastomose do intestino não for possível devido ao dano extenso ou tipo de patologia, pode ser necessário um desvio por colostomia. A lesão no intestino resulta em extravasamento de conteúdo intestinal para dentro da cavidade peritoneal, que causa peritonite. Se não reconhecida, a paciente geralmente desenvolve febre, distensão abdominal e dor por peritonite no período pós-operatório imediato. Uma lesão intestinal térmica por eletrocautério não reconhecida pode ter um início tardio dos sintomas. Qualquer lesão intestinal não reconhecida pode ser letal.

Stany MP, Farley JH. Complications of gynecologic surgery. *Surg Clin North Am* 2008;88:343-359. PMID: 18381117.

LESÃO VASCULAR

► Lesão de vasos principais

A lesão em um vaso sanguíneo principal, como os vasos ilíacos, aorta ou veia cava, é uma complicação rara, porém catastrófica

da cirurgia pélvica. Em comparação com as paredes musculares das artérias principais, as veias de paredes finas, como a veia ilíaca externa, podem ser mais propensas à lesão durante uma dissecação de linfonodos. Se ocorrer lesão, deve-se aplicar pressão direta. Isso fornece tempo para permitir exposição adequada para o reparo, para solicitar hemocomponentes e para chamar um cirurgião consultor, se necessário. Se ocorrer uma lesão vascular catastrófica maior na aorta ou nos vasos ilíacos durante a laparoscopia com um trocarte ou agulha de Veress, deve ser realizada uma laparotomia exploradora vertical. A pressão deve ser feita sobre a área com uma compressa para tamponar a hemorragia até que os cirurgiões vasculares estejam disponíveis.

▶ Hemorragia

A hemorragia intraoperatória é definida como perda de sangue excedendo 1.000 mL ou perda de sangue de mais de 25% do volume sanguíneo da paciente. No início do sangramento importante ou não controlado, o primeiro passo é aplicar pressão no local com um dedo ou com uma compressa úmida. Boa comunicação com a equipe cirúrgica, incluindo o anestesiológico e instrumentadores e circulantes, é essencial para responder a uma hemorragia e solicitar hemocomponentes, se necessário.

Uma vez que a pressão foi aplicada, as compressas devem ser removidas lentamente na tentativa de visualizar os vasos sangrantes. O conhecimento da anatomia pélvica é fundamental para evitar dano aos vasos maiores adjacentes, nervos e ureteres. Após identificação de estruturas vitais na área adjacente, os vasos com sangramento devem ser isolados e ligados. Áreas específicas propensas à hemorragia incluem o retroperitônio durante dissecações de linfonodos, dissecação próxima da artéria uterina durante histerectomia e dissecação no espaço pré-sacral, que pode causar sangramento do plexo venoso pré-sacral durante colpopexia sacral abdominal.

Uma técnica que pode controlar a hemorragia é a ligação da artéria hipogástrica ou ligação da artéria ilíaca interna. Isso diminuirá a pressão de pulso no local de sangramento distal. Uma outra técnica que pode ser útil para controlar a hemorragia após cesariana é ligação da artéria uterina bilateral colocando um grande ponto de sutura através da parede uterina no nível do istmo cervical para ligar a artéria uterina. Durante essa técnica, deve-se ter cuidado com o ureter que corre inferiormente à artéria uterina. Agentes hemostáticos tópicos, cauterio, grampos e suturas também podem controlar o sangramento.

espontâneo com intervenção mínima. Contudo, incapacidade a longo prazo ocorre ocasionalmente. Durante a cirurgia pélvica, a lesão pode envolver componentes do plexo nervoso lombossacral, especificamente o nervo femoral, o nervo obturador, o nervo ciático, o nervo ilio-hipogástrico, o nervo ilioinguinal, o nervo genitofemoral, o nervo cutâneo femoral lateral e o nervo pudendo.

A cirurgia ginecológica é a causa mais comum de lesão iatrogênica no nervo femoral. A lesão pode ocorrer com compressão prolongada por afastadores, quando o quadril é hiperflexionado e hiperabduzido na posição de litotomia ou devido à lesão direta associada com a dissecação cirúrgica. A lesão ocorre mais comumente quando afastadores de autorretenção repousam sobre o músculo psoas comprimindo os nervos femorais ou genitofemorais. Os sintomas de função motora prejudicada do nervo femoral incluem fraqueza ou incapacidade de flexionar o quadril ou de estender o joelho. O dano sensorial inclui parestesia sobre as partes anterior e medial da coxa e sobre o aspecto medial da panturrilha. O nervo obturador pode ser lesionado durante dissecação retroperitoneal, como dissecação de linfonodos por malignidades ginecológicas. Essa lesão nervosa irá se apresentar com perda sensorial na parte medial superior da coxa e fraqueza motora nos adutores do quadril.

Outros nervos comprometidos durante posicionamento incorreto na litotomia incluem os nervos ciático e nervo fibular. A compressão e o estiramento do nervo ciático ocorrem com hiperflexão prolongada da coxa. O nervo fibular comum corre ao longo da cabeça lateral da fibula e, portanto, é suscetível à lesão por compressão se o aspecto lateral abaixo do joelho repousar firmemente contra estribos na posição de litotomia. Quanto ao posicionamento das extremidades superiores durante a cirurgia ginecológica, deve-se tomar cuidado para evitar hiperabdução para minimizar o risco de lesão do plexo braquial.

Dois nervos em risco durante uma incisão abdominal transversa baixa são os nervos ilioinguinal e ilio-hipogástrico. Eles são suscetíveis à lesão quando uma incisão de Pfannenstiel é estendida além da borda do músculo oblíquo e eles também podem ser incorporados no reparo fascial que resulta em síndrome de compressão nervosa. Isso pode causar uma dor aguda em queimação ou parestesia sobre a distribuição do nervo. Portanto, posicionamento e colocação cuidadosos dos afastadores são as melhores defesas contra lesões neurológicas.

Irvin W, Andersen W, Taylor P, et al. Minimizing the risk of neurologic injury in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2004;103:374-382. PMID: 14754710.

Goustout BS, Cliby WA, Podratz KC. Prevention and management of acute intraoperative bleeding. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:481-491. PMID: 12048406.

Stany MP, Farley JH. Complications of gynecologic surgery. *Surg Clin North Am* 2008;88:343-359. PMID: 18381117.

LESÃO NEUROLÓGICA

O posicionamento incorreto de uma paciente enquanto está sob anestesia pode causar lesão neurológica importante, resultando em déficits sensoriais e motores. Essas complicações são raras, geralmente transitórias e normalmente se resolvem de modo

COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

HEMORRAGIA AGUDA

A hemorragia aguda no período pós-operatório pode ocorrer após muitos procedimentos diferentes. Isso pode acontecer como resultado de uma lesão por trocarte não reconhecida nos vasos epigástricos inferiores, uma laceração cervical alta por dilatação e curetagem, ou uma sutura frouxa em um pedículo da

artéria uterina após histerectomia vaginal. Na sala de recuperação, se uma paciente está persistentemente hipotensa apesar da ressuscitação hídrica, deve-se suspeitar de uma hemorragia interna. Deve-se responder ressuscitando a paciente, verificando hemograma e estudos de coagulação e solicitando hemocomponentes para transfusão. Se a paciente não responder, pode precisar retornar à sala de cirurgia. A embolização da artéria uterina emergente também mostrou ser uma técnica bem-sucedida para sangramento pós-operatório.

COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS

1. Trombose venosa profunda

A TVP é uma complicação potencialmente evitável de cirurgia ginecológica maior. As pacientes sob risco aumentado incluem aquelas com malignidade, obesidade, imobilidade, TEV prévio, trombofilia, tabagismo, uso de terapia hormonal contendo estrogênio e idade avançada. A TVP não tratada pode levar a embolia pulmonar fatal.



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ O diagnóstico geralmente pode ser feito com ultrassonografia de compressão.
- ▶ Se a ultrassonografia for negativa, mas ainda houver uma suspeita alta de TVP, a venografia com contraste é o padrão-ouro e deve ser realizada.

▶ Achados clínicos

Anamnese e exame físico cuidadosos são importantes no diagnóstico de TVP. As pacientes geralmente se apresentam queixando-se de edema unilateral na perna e dor na panturrilha ou na perna. O exame físico pode revelar edema na perna ipsilateral, sensibilidade na panturrilha, calor ou eritema. Durante o exame, um cordão pode ser palpado indicando uma veia trombosada. O sinal de Homan é a dor com a dorsiflexão do pé. Contudo, esse sinal é inseguro. Uma discrepância no diâmetro da panturrilha pode ser de algum valor para aumentar a suspeita de TVP.

▶ Tratamento

As pacientes com TVP devem ser tratadas com anticoagulantes imediatamente. Isso é feito logo que a TVP é confirmada por teste objetivo. Se houver uma demora no teste diagnóstico e a suspeita clínica for alta, a terapia deve ser iniciada antes do teste. Várias opções estão disponíveis para o tratamento inicial de TVP de acordo com o American College of Chest Physicians Guidelines: (1) HBPM, administrada subcutaneamente, sem monitoração; (2) HNF intravenosa (IV), com monitoração; (3) HNF subcutânea, com monitoração; (4) HNF subcutânea baseada no peso, sem monitoração; e (5) fondaparinux subcutâneo, sem monitoração. Para aqueles tratamentos que requerem monitoração, estudos de coagulação como INR e tempo de tromboplastina parcial (TTP) devem ser mensurados na linha

de base. Com HNF, o TTP deve ser mantido 1,5-2,5 vezes o valor de controle.

A terapia de anticoagulação é continuada por 3-6 meses. Portanto, anticoagulantes orais, particularmente varfarina, são frequentemente iniciados ao mesmo tempo que o tratamento inicial com as terapias de HBPM ou HNF acima. Os anticoagulantes orais não exercem seu efeito completo por 48-72 horas. A varfarina geralmente é iniciada em uma dose de 5 mg por dia e doses subsequentes são ajustadas para manter o valor de INR em 2,5 (variação 2,0-3,0). Portanto, a terapia com HBPM ou HNF é continuada por pelo menos cinco dias até que a varfarina faça efeito e a INR seja $\geq 2,0$ por 24 horas. Para pacientes cujo sangramento é um risco particular ou a monitoração laboratorial é problemática, a HBPM pode ser usada para tratamento de longo prazo em vez da varfarina. Devido à farmacocinética mais previsível, a HBPM, como enoxaparina, pode ser administrada de forma subcutânea uma ou duas vezes por dia sem monitoração laboratorial na maioria das pacientes. Esse tratamento, bem como a anticoagulação oral, permite o tratamento inicial de TVP ambulatorialmente. A terapia de longo prazo recomendada para trombose venosa distal ou da panturrilha inclui três meses de anticoagulação. O tratamento a longo prazo para uma TVP proximal é de 3-6 meses de anticoagulação.

O tratamento cirúrgico, como trombectomia, ocasionalmente pode ser considerado para edema grave persistente na extremidade. Um filtro de veia cava inferior pode ser colocado em pacientes que desenvolvem TVP ou embolia pulmonar apesar da anticoagulação adequada ou em pacientes que têm contraindicações à terapia de anticoagulação.

2. Embolia pulmonar

A imagem radiológica e o laboratório são úteis para avaliar uma paciente com embolia pulmonar (EP). Na gasometria, uma PO_2 baixa deve levantar suspeita de uma EP. Ensaio de D-dímeros estão geralmente elevados e possuem um alto valor preditivo negativo em descartar EP. Contudo, cirurgia recente pode elevar os níveis de D-dímeros e, portanto, podem ter pouco valor na avaliação.

Os achados da radiografia torácica frequentemente mostram ausência de anormalidades. Contudo, uma densidade pulmonar periférica, aumento da artéria pulmonar principal ou um pequeno derrame pleural podem ser vistos. A radiografia de tórax pode descartar outros diagnósticos diferenciais, tais como pneumonia. O eletrocardiograma é útil para descartar infarto do miocárdio. Ele também pode mostrar mudanças características de EP, como padrões S1Q3T3, bloqueio de ramo direito e inversões da onda T nas derivações V1 até V4.

A tomografia computadorizada (TC) torácica helicoidal é hoje o procedimento diagnóstico de escolha para EP. Ela pode muitas vezes visualizar os êmbolos e tem alta sensibilidade e especificidade. A angiografia pulmonar é o teste "padrão-ouro", mas é utilizada com menos frequência porque é um procedimento invasivo. Ela é reservada a pacientes com uma alta suspeita clínica de EP apesar de uma TC helicoidal negativa ou não diagnóstica. Uma outra modalidade de imagem é o exame de ventilação-perfusão (V/Q). Ele não é o teste de escolha porque

os resultados são muitas vezes ambíguos. Ele é útil no diagnóstico de pacientes que não podem receber contraste IV.

► Achados clínicos

EP é uma complicação potencialmente fatal da cirurgia ginecológica e em geral ocorre subitamente como uma complicação de uma TVP pélvica ou da extremidade inferior. Os fatores de risco são os mesmos observados anteriormente para TVP. Os sintomas normalmente ocorrem de forma abrupta e incluem dor torácica pleurítica, dispneia, taquipneia e taquicardia. Um êmbolo grande pode resultar em hipotensão, choque e até morte repentina por *cor pulmonale*. Os sintomas não são específicos para EP e o diagnóstico diferencial inclui atelectasia, pneumonia, infarto do miocárdio e pneumotórax.

► Prevenção

Há uma ampla evidência de que a trombopprofilaxia primária reduz TVP e EP e que EP fatal pode ser evitada. As recomendações com base nas diretrizes do American College of Chest Physicians incluem profilaxia com HNF em dose baixa, HBPM, ou dispositivos de compressão pneumática intermitente (CPI) para as extremidades. Para uma paciente sob baixo risco que se submete a um procedimento breve < 30 minutos, a profilaxia não é necessária. Para procedimentos breves e laparoscopia, em pacientes que possuem fatores de risco para TEV, a profilaxia pode ser indicada. Durante qualquer procedimento ginecológico maior, a profilaxia é recomendada com heparina em dose baixa duas vezes ao dia; HBPM, como enoxaparina, uma vez ao dia; ou CPI. Essa profilaxia é iniciada antes da cirurgia e é utilizada continuamente até a alta hospitalar. Para pacientes com malignidade, que estão particularmente sob alto risco, a recomendação é continuar a profilaxia com HBPM uma vez ao dia ou heparina em dose baixa três vezes ao dia por duas a quatro semanas após a alta.

► Tratamento

A ressuscitação cardiopulmonar deve ser instituída se necessário, e a paciente deve ser monitorada de perto. Devido ao risco de mortalidade, as pacientes com forte suspeita clínica de EP devem receber tratamento imediato com anticoagulação. Os regimes de tratamento para TVP e EP são similares porque são manifestações do mesmo processo de doença e foram descritos anteriormente.

De acordo com o American College of Chest Physicians e suas diretrizes, em pacientes com EP não maciça aguda, as recomendações incluem tratamento inicial com HBPM sobre HNF IV. Em pacientes com EP maciça, em que há preocupação para absorção subcutânea, as diretrizes sugerem HNF IV sobre HBPM. Para pacientes com uma EP maciça com evidência de comprometimento hemodinâmico, terapia trombolítica com uroquinase, estreptoquinase ou ativador de plasminogênio tecidual recombinante também são recomendados além da anticoagulação. As pacientes que estão altamente comprometidas e que não podem receber terapia trombolítica devido aos riscos de sangramento podem ser candidatas à embolectomia pulmonar cirúrgica.

ACOG Practice Bulletin No. 84: prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologist. *Obstet Gynecol* 2007;110(2 Pt 1):429-440. PMID: 17666620.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:381S-453S. PMID: 18574271.

Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:454S-545S. PMID: 18574272.

COMPLICAÇÕES DO TRATO GASTRINTESTINAL

1. Íleo

Íleo é definido como um padrão de dismotilidade intestinal que resulta em acúmulo de gases e de líquido no trato gastrointestinal. Durante cirurgia abdominal ou pélvica, há geralmente algum grau de íleo por 3-6 dias de pós-operatório. Isso ocorre devido a um aumento no tônus simpático, que causa inibição na motilidade intestinal. A manipulação intestinal durante a cirurgia causa uma reação inflamatória que resulta em um íleo. Medicamentos opiáceos para dor também possuem um efeito inibitório e podem prolongar um íleo.

► Achados clínicos

A paciente geralmente se queixa de dor abdominal e pode ter náusea ou vômito. Os achados clínicos incluem distensão abdominal com ruídos intestinais diminuídos ou ausentes. Nas radiografias abdominais simples, há dilatação generalizada e distensão gasosa dos intestinos delgado e grosso.

► Tratamento

Se náusea, vômito e distensão abdominal forem graves, a paciente deve ter restrição de ingestão oral. Uma sonda nasogástrica (NG) também deve ser inserida no estômago. Líquidos IV devem ser administrados e os eletrólitos devem ser monitorados. Embora uma sonda NG seja às vezes utilizada para tratamento, o uso de rotina em todas as pacientes não previne íleo. A alimentação precoce no período pós-operatório não causa íleo e encurta a estadia hospitalar. O uso de analgesia epidural torácica pós-operatoriamente promove retorno mais rápido da função intestinal. O uso de AINEs e de antagonistas receptores de opioides não provou diminuir o íleo.

2. Obstrução do intestino delgado

A obstrução do intestino delgado pode resultar como uma complicação de uma operação intraperitoneal. Isso é geralmente devido à formação de aderências, que podem prender ou torcer um segmento de intestino delgado. Outras causas incluem herniação através de um portal de trocar laparoscópico, herniação interna, ou um processo inflamatório, como um abscesso. A obstrução pode ocorrer no período pós-operatório imediato ou

vários anos depois devido às aderências densas. Isso resulta em obstrução intestinal parcial ou completa e pode causar estrangulamento e perfuração intestinal.

As radiografias abdominais simples são muito sensíveis no diagnóstico de obstrução do intestino delgado. Elas geralmente revelam níveis de ar e líquido em alturas diferentes dentro da mesma alça do intestino. Em pacientes com radiografias inconclusivas, uma TC (com contraste IV e oral) é sensível e específica e pode dar informação adicional sobre o grau de obstrução. Sinais de obstrução ou de estrangulamento do intestino na TC incluem dilatação contínua do intestino delgado proximal com uma zona de transição discreta, sinal do “bico serrilhado”, líquido mesentérico e ascite e líquido intraluminal. O colo geralmente contém pouco ou nenhum gás. Enteróclise ou estudo de acompanhamento do intestino delgado com contraste oral, bem como enterografia por TC e estudos com contraste por ressonância magnética (RM), também estão disponíveis como testes diagnósticos.

► Achados clínicos

A obstrução é caracterizada por dor abdominal, vômito, distensão abdominal e obstipação. No exame, o abdome está distendido e sensível, com ruídos intestinais altos. Pode ser difícil diferenciar de um íleo pós-operatório e pode requerer estudos diagnósticos.

► Tratamento

A obstrução do intestino delgado requer intervenção imediata para evitar isquemia intestinal e infarto. Se a paciente não tem sinais de estrangulamento intestinal ou de peritonite, o tratamento conservador pode ser usado. Isso inclui repouso intestinal, hidratação com líquido IV, reposição eletrolítica e decompressão intestinal com uma sonda NG. As pacientes com leucocitose, febre, peritonite, acidose metabólica e dor contínua sugerem estrangulamento intestinal e requerem intervenção cirúrgica. Em pacientes que receberam manejo conservador, se não houver melhora dos sintomas dentro de 48 horas, a intervenção cirúrgica é recomendada com laparotomia exploradora ou laparoscopia.

3. Constipação

Constipação e uma redução no número de movimentos intestinais são esperados no período pós-operatório inicial devido à baixa ingestão alimentar, íleo e uso de narcóticos. Se não houver suspeita de obstrução intestinal, amolecedores de fezes e laxantes leves podem ser prescritos. Um enema também pode ser usado. Impactação fecal também pode estar presente e causar diarreia na paciente pós-operatória. Ela é diagnosticada por exame retal digital e o tratamento envolve desimpactação das massas fecais firmes.

4. Diarreia

► Patogênese

A maioria dos casos de diarreia pós-operatória é causada por administração de antibióticos ou de contraste oral para estudos

radiográficos. Isso é geralmente leve e autolimitado. Os antibióticos podem alterar a flora bacteriana no trato gastrointestinal. Se ocorrer crescimento excessivo com *Clostridium difficile*, uma infecção mais grave pode acontecer. *C. difficile* pode ser uma complicação após o tratamento com antibióticos como clindamicina, penicilinas, cefalosporinas ou fluoroquinolonas. Se não tratada, a infecção por *C. difficile* pode progredir para colite fulminante, íleo, obstrução, perfuração e megacolo tóxico; portanto, o diagnóstico e o tratamento imediatos são essenciais.

► Achados clínicos

Os achados clínicos incluem diarreia, febre e leucocitose. Se houver suspeita de infecção por *C. difficile*, as fezes devem ser enviadas para exame de citotoxina. Se houver forte suspeita de infecção apesar dos exames de toxina nas fezes negativos, a colonoscopia pode ser realizada para detectar mudanças pseudomembranosas no colo. O megacolo tóxico é um diagnóstico clínico baseado na dilatação do colo > 7 cm nas radiografias simples, acompanhado por toxicidade sistêmica grave.

► Tratamento

C. difficile está se tornando cada vez mais patogênica e contagiosa. Uma vez diagnosticada, a paciente deve ser colocada em isolamento com precauções de infecção. O manejo inclui primeiro retirada do antibiótico envolvido e depois tratamento com metronidazol ou vancomicina oral preferencialmente. Contudo, o metronidazol oral é preferido, a fim de reduzir a resistência à vancomicina e para reduzir o custo. Se a infecção não responder aos antibióticos e progredir para megacolo tóxico, a intervenção cirúrgica com colectomia pode ser necessária.

Diaz JJ Jr, Bokhari F, Mowery NT, et al. Guidelines for management of small bowel obstruction. *J Trauma* 2008;64:1651-1664. PMID: 18545135.

Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1554-1580. PMID: 19340897.

Stewart D, Waxman K. Management of postoperative ileus. *Am J Ther* 2007;14:561-566. PMID: 18090881.

COMPLICAÇÕES DO TRATO URINÁRIO

1. Retenção urinária

A retenção urinária pós-operatória é a incapacidade de urinar na presença de uma bexiga cheia. Os fatores de risco para o desenvolvimento de retenção urinária pós-operatória incluem duração prolongada da cirurgia e o uso de anestesia regional ou de analgesia epidural. A paciente pode se queixar de desconforto suprapúbico com a incapacidade de urinar. A bexiga pode ser palpável no exame abdominal se estiver gravemente distendida. Há probabilidade de retenção se a paciente for incapaz de urinar dentro de 8 horas após a cirurgia ou 8 horas após a remoção da sonda vesical. O diagnóstico é confirmado se uma ultrassonografia da bexiga mostrar 500 mL de urina ou se o resíduo pós-miccional for 500 mL ou mais. Se a retenção estiver presente,

podem ocorrer complicações e disfunção da bexiga. Uma bexiga superdistendida pode causar dor e uma resposta autonômica, resultando em vômito, hipotensão, bradicardia e arritmias cardíacas. A infecção também pode ser uma complicação direta ou indireta devido a uma sonda vesical de demora. A superdistensão grave por períodos prolongados pode causar isquemia e disfunção da bexiga a longo prazo.

▶ Tratamento

O tratamento padrão para retenção é drenagem imediata da bexiga com sondagem estéril. A sondagem vesical intermitente seja uma alternativa, a maioria dos pacientes possui uma sonda de demora na bexiga colocada durante a internação hospitalar. A sonda é colocada por aproximadamente 24 horas, e depois uma tentativa de micção é realizada. Com procedimentos de incontinência, como *slings* suburetrais, pode haver retenção devido à correção excessiva do colo da bexiga, requerendo tratamento ambulatorial com uma sonda por vários dias.

2. Infecção do trato urinário

No período pós-operatório imediato, as pacientes têm risco de infecção do trato urinário (ITU). Elas têm risco de ITU devido à retenção urinária que segue a cirurgia e a anestesia, bem como devido à instrumentação ou cateterização durante a cirurgia. ITU associada com a sonda é uma das infecções nosocomiais mais comuns.

Cistite e ITU podem causar aumento da polaciúria, urgência e disúria. Leucócitos, esterase leucocitária e nitritos podem ser vistos na análise da urina. Quando a febre está presente a pielonefrite deve ser considerada, que, se não tratada, pode progredir para sepse urinária.

Em pacientes com suspeita de ter ITU, uma amostra de urina deve ser enviada para cultura. O tratamento com antibiótico apropriado deve ser instituído e ajustado com base nos resultados de cultura e de sensibilidade. Em pacientes com retenção urinária, recomenda-se uma sonda vesical. Contudo, em pacientes sem retenção urinária, a remoção da sonda da bexiga o mais precocemente possível é importante para tratar e prevenir ITUs.

3. Fístula do trato urinário inferior

Uma fístula no trato urinário inferior é uma complicação rara de cirurgia ginecológica e de trauma obstétrico. Essas fístulas incluem fístulas vesicovaginais e ureterovaginais. Os fatores de risco para fístula incluem malignidade, radioterapia, lesão intraoperatória na bexiga ou no ureter e trabalho de parto obstruído. A maioria das fístulas do trato urinário inferior nos Estados Unidos ocorrem após histerectomias.

Uma fístula do trato urinário inferior pode se apresentar perioperatoriamente como hematúria macroscópica ou urinoma observado após a cirurgia. No período pós-operatório, as pacientes com fístulas geralmente se apresentam uma a três semanas após a cirurgia queixando-se de incontinência urinária ou de secreção vaginal persistente. Um exame especular pode revelar uma coleção de líquido na vagina e formação de cicatriz

no ápice. Se uma fístula vesicovaginal não puder ser vista, o "teste do tampão" pode ser realizado no consultório. Esse teste é realizado instilando-se azul de metileno transuretralmente na bexiga após a colocação de gazes ou de um tampão na vagina. A paciente é então solicitada a caminhar e a realizar a manobra de Valsalva. Índigo carmin intravenoso ou fenazopiridina oral podem ser administrados para excluir uma fístula ureterovaginal. Uma uretrocistografia miccional também pode ser realizada para diagnosticar e avaliar o tamanho e a localização de uma fístula vesicovaginal.

A cistoscopia está indicada em todos os casos para avaliar o tamanho, a localização e o número de fístulas e a condição do tecido. Imagem radiológica como uma PIV ou urografia cistoscópica retrógrada é recomendada para excluir uma fístula ureterovaginal ou hidronefrose.

Se uma fístula vesicovaginal for diagnosticada precocemente, pode-se tentar o tratamento conservador. Embora o momento adequado, o tamanho da fístula e a taxa de sucesso permaneçam incertos, dados limitados sugerem que as fístulas com menos de 1 cm de tamanho diagnosticadas dentro de três semanas da cirurgia podem fechar espontaneamente após a drenagem da bexiga. Em um estudo, 39% das fístulas fecharam com drenagem da bexiga quando diagnosticadas dentro de três semanas da cirurgia, ao passo que apenas 3% fecharam quando diagnosticadas com mais de seis semanas após a cirurgia. A duração da drenagem da bexiga permanece incerta, mas alguns autores recomendam quatro semanas de drenagem contínua.

As fístulas ureterais são geralmente tratadas com *stents* ureterais por 6-8 semanas. Uma PIV é realizada após 4-6 semanas para avaliar se a fístula cicatrizou. Se a fístula estiver cicatrizada, o *stent* é removido e a PIV é realizada em 3, 6, 12 e 24 meses para descartar formação de estenose. Se a fístula não estiver cicatrizada, o *stent* é deixado no local por oito semanas e a PIV é repetida. Se a fístula não estiver cicatrizada em oito semanas, recomenda-se reparo cirúrgico.

O momento certo das fístulas vesicovaginais é controverso. Idealmente, a fístula deve ser reparada dentro de 72 horas da lesão, antes que ocorra inflamação e endurecimento. Alguns cirurgiões recomendam esperar 3-6 meses até que a fístula tenha amadurecido. Outros cirurgiões fecharam precocemente as fístulas de forma bem-sucedida, após a inflamação inicial ter diminuído. O momento certo do reparo cirúrgico deve ser individualizado e baseado na evidência cistoscópica de cicatrização, incluindo o local da fístula e o tecido adjacente sendo flexível, não inflamado, epitelializado e livre de tecido de granulação e de necrose. As fístulas vesicovaginais podem ser reparadas vaginal ou abdominalmente, mas a técnica cirúrgica está além do objetivo deste capítulo.

Baldini G, Bagry H, Aprikian A, et al. Postoperative urinary retention: anesthetic and perioperative considerations. *Anesthesiology* 2009;110:1139-1157. PMID: 19352147.

Bazi T. Spontaneous closure of vesicovaginal fistulas after bladder drainage alone: a review of the evidence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:329-333. PMID: 17036168.

Karram MM. Lower urinary tract fistulas. In Walters MD, Karram MM, eds. *Urogynecology and Reconstructive Surgery*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier;2007.

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

A contaminação bacteriana do local cirúrgico é uma ocorrência comum na cirurgia ginecológica maior. As histerectomias são classificadas como cirurgias potencialmente contaminadas devido à entrada no trato genital e contaminação com a flora vaginal endógena. Embora a profilaxia com antibiótico diminua o risco de infecção pós-operatória, ela ainda continua sendo uma das complicações pós-operatórias mais comuns. O diagnóstico de uma infecção pós-operatória geralmente é feito quando há dor e sensibilidade na área contígua com a infecção e uma temperatura oral maior ou igual a 38°C em duas ocasiões separadas com pelo menos 6 horas de intervalo ou maior que 38,5°C em qualquer momento.

▶ Prevenção

A profilaxia com antibiótico geralmente é indicada apenas para procedimentos de histerectomia e de uroginecologia. A cefazolina (1 g) é o agente mais comumente usado e é administrada 30 minutos antes do início do procedimento. Uma segunda dose de antibiótico intraoperatório pode ser fornecida se a duração da cirurgia se aproximar de 3 horas ou em casos com perda sanguínea aumentada (> 1.500 mL). A doxiciclina também é utilizada antes e depois de aborto cirúrgico. Para procedimentos como laparoscopia ou laparotomia exploradora que não entram diretamente no trato genital, a profilaxia com antibiótico não está indicada.

1. Hematoma e abscesso pélvico

▶ Achados clínicos

Um abscesso deve ser considerado na paciente pós-operatória com febre e nenhum outro foco ou em uma paciente que falhou no tratamento antibiótico inicial. A paciente geralmente se apresenta com febre e dor abdominal. Os achados clínicos podem incluir uma massa palpável no exame pélvico. Os hematomas pélvicos que se tornam infectados também podem se apresentar de uma maneira similar.

▶ Tratamento

Se houver suspeita de abscesso, um exame de imagem deve ser realizado com ultrassonografia ou uma TC com contraste. Se confirmado, o tratamento envolve antibióticos parenterais. Alguns regimes incluem gentamicina e clindamicina; ampicilina, gentamicina e metronidazol; imipenem/cilastatina; e levofloxacina e metronidazol. Os antibióticos parenterais são continuados até a paciente ficar afebril por 24-48 horas e depois o tratamento é modificado para antibióticos orais. Muitos abscessos, especialmente os grandes, requerem drenagem para tratamento adequado. A drenagem percutânea da coleção de líquido muitas vezes é possível com inserção de um cateter “rabo de porco” de grande calibre sob orientação de ultrassonografia ou de TC. Um hematoma de cúpula infectado ou abscesso pode às vezes ser tratado reabrindo-se a cúpula. Se o abscesso não responder ao tratamento acima, a paciente pode precisar de uma laparotomia com abertura do abscesso, irrigação e colocação de dreno.

2. Infecção da ferida operatória

Uma infecção da ferida operatória é em geral localizada na pele e no tecido adiposo acima da fáscia. O diagnóstico de infecção de ferida pós-operatória é feito geralmente vários dias após a cirurgia, no quarto ou quinto dia pós-operatório.

▶ Achados clínicos

Com infecções de ferida operatória ou celulite, eritema cutâneo (vermelhidão e calor), endurecimento subcutâneo e febre geralmente estão presentes. Se houver um ponto de drenagem incisio-nal, pode haver um abscesso ou coleção de líquido sob a incisão.

▶ Tratamento

A celulite isolada normalmente é tratada com um agente único, que seja efetivo contra estreptococos, estafilococos e a maioria dos organismos gram-negativos como uma cefalosporina. Se houver uma coleção de líquido se apresentando com drenagem purulenta da ferida, ela deve ser aberta para permitir a drenagem e o debridamento se tecido necrótico estiver presente. A ferida deve ser suavemente explorada com uma sonda para verificar a integridade fascial. Se a fáscia estiver intacta, o curativo deve ser feito com gaze umedecida duas a três vezes ao dia.

3. Deiscência e evisceração da ferida operatória

A deiscência da ferida é uma separação pós-operatória da ferida que envolve todas as camadas da parede abdominal. Os fatores de risco incluem idade, má nutrição, diabetes, tabagismo, malignidade, uso crônico de esteroides e obesidade. A infecção da ferida operatória também predispõe à ruptura da ferida. A evisceração inclui a ruptura dessas camadas com protrusão dos intestinos por meio da incisão. A marca dessa complicação é secreção serossanguinolenta profusa a partir da incisão abdominal. Essa é uma emergência cirúrgica que requer fechamento imediato na sala de operação.

4. Fasceíte necrosante



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ O diagnóstico é baseado nos achados físicos de uma infecção de progressão rápida.
- ▶ Os exames radiológicos, como TC, RM, ou radiografias simples, irão mostrar gás no tecido subcutâneo.
- ▶ A exploração cirúrgica irá confirmar o diagnóstico, que revela tecido subcutâneo e fáscia necróticos.

▶ Patogênese

A fasceíte necrosante é uma infecção rara e muitas vezes fatal, caracterizada por necrose extensa da fáscia e do tecido subcutâneo adjacente. Os fatores predisponentes incluem idade avançada, obesidade, hipertensão, arteriosclerose, diabetes, má nutrição,

insuficiência renal, imunossupressão e trauma. As bactérias que causam essas infecções incluem estreptococos do grupo A e outros anaeróbios como *Clostridium perfringens*.

► Achados clínicos

A tríade clínica inclui sepse, dor excessiva e edema unilateral. No exame físico, as pacientes podem estar sépticas, com febre e leucocitose. A pele ao redor do local da incisão geralmente é fria, acinzentada e encharcada e pode revelar crepitação. Em geral, a ferida mostrará um grau acentuado de edema subcutâneo e vários graus de descoloração cutânea. Pode haver também um déficit sensorial sobre a área de infecção.

► Tratamento

O tratamento mais importante inclui debridamento cirúrgico precoce e agressivo da infecção. Isso inclui remoção de todo

tecido necrótico descolorido e que não está sangrando. A cicatrização é geralmente por segunda intenção, com enxertos de pele sendo necessários muitas vezes. Portanto, um oncologista ginecológico ou um cirurgião plástico em geral está envolvido. O tratamento também inclui antibióticos de amplo espectro, incluindo uma penicilina. O tratamento com oxigênio hiperbárico também pode levar a uma diminuição na morbidade dessas infecções.

ACOG Practice Bulletin No. 104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. *Obstet Gynecol* 2009;113:1180-1189. PMID: 19384149.

Gallup DG, Freedman MA, Mequiar RV, et al. Necrotizing fasciitis in gynecologic and obstetric patients: a surgical emergency. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:305-310. PMID: 12193917.

Larsen JW, Hager WD, Livengood CH, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of postoperative infections. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11:65-70. PMID: 12839635.

Procedimentos ginecológicos terapêuticos

Cecilia K. Wieslander, MD
Keri S. Wong, MD

46

Os quatro procedimentos ginecológicos mais comumente executados, nos EUA, são histerectomia abdominal e vaginal, laqueadura das trompas e dilatação e curetagem. Este capítulo irá abordar estes procedimentos, bem como outras operações terapêuticas. Indicações, contraindicações, técnica e complicações serão abordadas para cada procedimento.

Agency for Healthcare Research and Quality. HCUP Nationwide Inpatient Sample (NIS), Procedures. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP), 2006. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. <http://www.hcupnet.ahrq.gov/HCUPnet.jsp>.

DILATAÇÃO E CURETAGEM

► Indicações

O procedimento de dilatação cervical e curetagem uterina (D&C) é geralmente executado para uma das seguintes indicações: diagnóstico e tratamento do sangramento uterino anormal, manejo do aborto (incompleto, retido ou induzido) ou diagnóstico de câncer do útero. O diagnóstico de sangramento anormal é abordado no Capítulo 38; D&C, enquanto método de aborto induzido, é abordado no Capítulo 58. Esta seção irá discutir as utilizações terapêuticas restantes da D&C.

► Técnica

A. Dilatação cervical

A dilatação da cérvix pode ser conduzida sob anestesia paracervical, epidural, raquidiana ou geral, dependendo em grande parte da indicação para o procedimento. A profilaxia antibiótica perioperatória não é recomendada, mas a profilaxia para tromboembolismo venoso deve ser usada em pacientes com 40 anos de idade ou mais ou com fatores de risco adicionais. A dilatação cervical geralmente precede a curetagem uterina, mas pode ser executada em uma paciente com estenose cervical antes da inserção de um dispositivo intrauterino (DIU) ou dispositivo de radioterapia para tratamento do câncer. A dilatação pode também preceder uma histerossalpingografia ou histeroscopia.

A paciente é colocada na posição de litotomia dorsal com as costas e os ombros apoiados e as extremidades acolchoadas. A parte interna das coxas, períneo e vagina são preparadas de modo semelhante a qualquer operação vaginal; o cirurgião e o assistente devem aderir aos princípios cirúrgicos de assepsia. Um exame pélvico detalhado sob anestesia é imperioso, antes da execução da dilatação cervical, de modo a determinar o tamanho e a posição da cérvix, útero e anexos e a presença de quaisquer anormalidades. A paciente evacua normalmente antes da operação, se possível; a cateterização urinária é usada somente se houver suspeita de uma urina residual significativa.

Um afastador de ângulo reto é colocado anteriormente para retraindo gentilmente a bexiga. Uma válvula com peso é colocada posteriormente para revelar a cérvix. Sob a visão direta, o lábio anterior da cérvix é agarrado com um tenáculo (Pinça de Pozzi), evitando o suprimento vascular nas posições de 3 e 9 horas. A cérvix é segurada firmemente, mas com cuidado para não comprometer, ou especialmente perfurar, o canal endocervical. Com a tração gentil, a cérvix pode ser levada até o introito. Antes de prosseguir, um exame visual completo da cérvix e dos quatro fundos de saco vaginais deve ser realizado, porque estas áreas (em especial posteriormente) são difíceis de examinar. Áreas que parecem anormais (mesmo cistos de inclusão benignos) devem ser observadas e acompanhadas conforme o adequado. As áreas que são nitidamente anormais devem sofrer biópsia. Após a cérvix e a vagina serem avaliadas, a cavidade uterina é examinada. Um histerômetro é gentilmente inserido na endocérvice e então avançado até a cavidade uterina no plano de menor resistência e mais compatível com a posição do útero como revelado pelo exame pélvico. A profundidade da cavidade uterina é registrada bem como quaisquer anormalidades como leiomiomas ou septos.

A perfuração do útero durante a D&C ocorrerá com mais probabilidade no momento da histerometria ou dilatação cervical. Perfurações uterinas reconhecidas durante a D&C ocorrem a uma taxa de 0,63-1,0%, de acordo com dois grandes estudos clássicos. A maioria das perfurações é tida como devida à força mal direcionada ou excessiva. A perfuração ocorrerá mais provavelmente se a mulher estiver na pós-menopausa (1 em 38), tiver câncer (1 em 48) ou estiver na pós-gravidez (1 em 122).

Outros fatores de risco incluem ter útero retrovertido ou antevertido ou ter estenose cervical. A menos que exista evidência de hemorragia, lesão ao intestino ou evulsão do omento, o tratamento conservador da perfuração uterina é o mais indicado.

Se houver suspeita de estenose cervical crítica proveniente do exame em consultório pré-operatório, agentes de amaciamento cervical como misoprostol ou *laminaria* podem ser usados. O misoprostol oral e vaginal e *laminaria* têm demonstrado um benefício sobre o placebo em facilitar a dilatação cervical nas gestantes e mulheres na pré-menopausa. Em uma revisão sistemática de dez ensaios controlados randomizados, envolvendo mulheres na pré-menopausa que se submeteram à histeroscopia, que comparou o misoprostol pré-procedimento *versus* placebo, ajudando na dilatação cervical, o misoprostol pré-procedimento resultou em uma redução na necessidade de dilatação cervical (risco relativo [RR], 0,6%; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,5-0,7), uma taxa mais baixa de laceração cervical (RR, 0,22; IC de 95%, 0,1-0,6), e um aumento na dilatação cervical (RR, 2,66; IC de 95%, 1,7-3,5), mas uma taxa mais alta de efeitos colaterais (sangramento vaginal, câibras e temperatura elevada). Para cada 4 mulheres na pré-menopausa que receberam misoprostol antes da histeroscopia, uma evitou a necessidade de dilatação cervical adicional. Para cada 12 mulheres na pré-menopausa que recebem misoprostol, uma laceração cervical foi evitada. A rota vaginal do misoprostol pode ser mais efetiva do que a do misoprostol oral, como mostrado por um estudo. Em mulheres na pós-menopausa e em mulheres que foram pré-tratadas com hormônio liberador das gonadotrofinas, ensaios controlados randomizados têm produzido resultados inconclusivos.

Os dilatadores mais comuns usados são os dilatadores de Hegar, Pratt e Hank. Os dilatadores de Hegar são relativamente rombos, gentilmente curvados e numerados sequencialmente de acordo com a largura (i.e., o dilatador nº 7 tem 7 mm de largura). Os dilatadores de Pratt e de Hank diferem dos dilatadores de Hegar, sendo mais gradualmente delgados ("mais agudos"); eles podem ter um núcleo sólido (de Pratt) ou um centro oco (de Hank), permitindo o egresso de sangue e ar presos. Os dilatadores de Pratt ou de Hank são medidos em tamanhos franceses (um dilatador de Hank nº 20F tem aproximadamente o mesmo diâmetro que o dilatador de Hegar nº 9). A escolha do dilatador é baseada em grande parte no treinamento cirúrgico; muitos preferem não usar os dilatadores de Hank mais pontiagudos em um útero pequeno na pós-menopausa.

B. Curetagem endocervical

A curetagem fracionada deve ser usada para o sangramento uterino anormal ou se houver suspeita de neoplasia do trato genital. O canal cervical deve sofrer curetagem antes da dilatação da cérvix e a curetagem da cavidade endometrial, de modo a preservar as características histológicas da endocérvice e prevenir a contaminação da amostra endometrial com células endocervicais. Se a conização cervical for planejada para o diagnóstico ou tratamento da neoplasia intraepitelial cervical, a histerometria precede a conização, mas a dilatação cervical e curetagem fracionada seguem de modo a minimizar o desnudamento do epitélio

endocervical. A cureta de Gusberg é um instrumento pequeno, levemente curvado, particularmente bem-adequado para a curetagem endocervical. A cureta é colocada no canal endocervical ao nível do orifício interno; com um toque firme, cada uma das quatro paredes é curetada com uma manobra simples, com o espécime liberado em uma esponja revestida de celulose com um movimento de giro da cureta (a esponja revestida de celulose é preferida sobre as esponjas cirúrgicas comuns porque o tecido tem menor probabilidade de aderir a ela). A cérvix é então dilatada como descrito anteriormente e a curetagem do endométrio é executada. Os espécimes endocervicais e endometriais são imersos em fixadores em recipientes separados e submetidos a um patologista.

As complicações provenientes da curetagem endocervical são raras em pacientes não gestantes. Devido aos riscos óbvios ao feto e às membranas, a curetagem endocervical é contraindicada nas gestantes. A cura da endocérvice curetada pode levar três semanas ou mais; o epitélio cervical comumente leva duas semanas para curar após um esfregaço de Papanicolaou de rotina. O tecido deve poder cicatrizar-se antes que os esfregaços de Papanicolaou de acompanhamento sejam empregados porque as células em regeneração são com frequência confundidas com células displásicas.

C. Polipectomia endometrial

A cavidade uterina é explorada com fórceps para pólipos antes da curetagem endometrial diagnóstica ou terapêutica. É mais fácil remover os pólipos antes da curetagem, preservando a integridade histológica necessária para fazer a diferenciação entre pólipos uterinos benignos de neoplasia. Em uma grande série defendendo a exploração rotineira da cavidade endometrial antes da curetagem, 64% dos 130 pólipos endometriais diagnosticados foram removidos por pinça para pólipo ureteral. Trinta e nove por cento dos pólipos foram removidos com fórceps de exploração após a curetagem ter sido executada. Na passagem da pinça para pólipos, pode-se suspeitar de leiomiomas pediculados ou de submucosa, sinéquias intrauterinas e intracervicais e anomalias uterinas.

A técnica de polipectomia inclui a inserção gentil do fórceps no plano mais compatível com a posição do útero (igual à histerometria). O fórceps é levemente aberto, girado a 90°, e removido. Muitos médicos repetem este procedimento em 360°, explorando por completo a cavidade uterina.

O uso habilidoso da histeroscopia para o diagnóstico e tratamento de sinéquias, septos, leiomiomas e pólipos é preferido à polipectomia e curetagem cega. Com o novo histeroscópio estreito, o procedimento é facilmente feito como um procedimento em consultório similar à colposcopia para biópsia ou conização a *laser*.

D. Curetagem endometrial

A curetagem endometrial é com frequência diagnóstica e terapêutica. Ela é indicada para o tratamento de complicações da gravidez, incluindo aborto incompleto ou retido, retenção de restos ovulares pós-parto e pólipos placentários. O

procedimento também é útil em mulheres com menorragia que são hipovolêmicas e refratárias ao manejo clínico para interromper o sangramento agudo. A D&C não deve ser usada para tratar de sangramento uterino disfuncional em mulheres sem hipovolemia, porque ela não tem nenhum efeito sobre a perda sanguínea média em períodos subsequentes (com a exceção do primeiro período após a D&C) e é inferior ao manejo clínico. A D&C é inferior à histeroscopia no diagnóstico e tratamento do sangramento uterino anormal devido ao mioma uterino e aos pólipos endometriais. Ela é contraindicada na infecção, como na endometrite aguda, salpingite e piometra. Caso o tecido placentário infectado deva ser removido, a D&C deve seguir um período de antibióticos parenterais. A técnica de curetagem endometrial é adaptada à paciente individualmente. Na determinação da capacidade de resposta hormonal do endométrio, uma amostra pequena, porém representativa, pode ser obtida a partir das paredes anterior e posterior. Quando a curetagem está sendo executada terapêuticamente, uma abordagem sistemática, detalhada, é indicada. A maior cureta aguda que pode ser confortavelmente encaixada por meio da cérvix dilatada é escolhida. Uma cureta serrada pode causar lesão à camada basal subjacente do endométrio e miométrio. As paredes anterior, lateral e posteriores são raspadas com pressão firme de uma maneira horária ou anti-horária a partir do topo do fundo uterino para o orifício interno. O topo da cavidade é curetado com um movimento de lado a lado. As curetagens são retomadas na gaze e imersas no fixador tão logo seja possível. Se a curetagem endometrial está sendo usada para o diagnóstico de infecção (p. ex., endometrite tuberculosa), uma porção do material deve ser colocado em recipientes apropriados para a cultura (sem fixador).

Uma curetagem simples não irá remover todo o endométrio. A curetagem detalhada feita por um ginecologista experiente remove, muitas vezes, 50-60% do endométrio, como determinado pela histerectomia pós-curetagem imediata. Se estiverem presentes fatores de risco para câncer endometrial e a suspeita clínica de neoplasia persistir, apesar de um diagnóstico histológico de endométrio benigno, uma avaliação adicional com biópsia guiada por histeroscopia ou histerectomia é indicada.

A perfuração do útero ocorreu em 0,63% de uma grande série de D&C. Há suspeita de perfuração quando o histerômetro ou cureta não encontra resistência no ponto esperado pelo tamanho, consistência e posição uterina determinada pelo exame bimanual pré-operatório. A curetagem pode prosseguir se a área de suspeita de perfuração for evitada. Se a curetagem de sucção estiver associada com a perfuração, a laparoscopia deve ser usada para continuar o procedimento para evitar a aspiração intestinal na cavidade uterina. No caso de suspeita de perfuração, a paciente deve ser observada por pelo menos 24 horas no hospital para possível infecção ou hemorragia. Em uma série de 70 perfurações uterinas, 55 foram tratadas de modo expectante e apenas uma paciente desenvolveu complicações (abscesso pélvico drenado via colpotomia). Em 7 pacientes, a histerectomia foi eleita, mas não indicada pelos achados operatórios. Hoje, a laparoscopia é o método de escolha para avaliar perfurações na paciente hemodinamicamente estável.

E. Biópsia Endometrial

A curetagem ambulatorial, ou biópsia endometrial, deve sempre ser uma técnica diagnóstica e não terapêutica. As muitas técnicas disponíveis, todas comparadas com a D&C sob a anestesia adequada, são abordadas no Capítulo 35.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. ACOG Practice Bulletin N° 104. *Obstet Gynecol* 2009;113:1180-1189. PMID: 19384149.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. ACOG Practice Bulletin N° 84 2007. *Obstet Gynecol* 2007;110 (Pt. 1):429-440. PMID: 17666620.

Aronsson A, Helstrom L, Gemzell-Danielsson K. Sublingual compared with oral misoprostol for cervical dilation prior to vacuum aspiration: a randomized comparison. *Contraception* 2004;69:165-169. PMID: 14759623.

Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, et al. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril* 2008;89:966-973. PMID: 17681307.

Bunnasathiansri S, Herabutya Y, O-Prasertsawat P. Vaginal misoprostol for cervical priming before dilation and curettage in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:221-225. PMID: 15210047.

Crane JM, Healey D. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:373-379. PMID: 16768880.

Josey WE. Routine intrauterine forceps exploration at curettage. *Obstet Gynecol* 1958;11:108-111. PMID: 13504642.

McElin TW, Bird CC, Reeves BD, et al. Diagnostic dilation and curettage. A 20-year study. *Obstet Gynecol* 1969;33:807-812. PMID: 57705541.

Ngai SW, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. *Hum Reprod* 2001;16:1486-1488. PMID: 11425834.

Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;45:537-541. PMID: 1124168.

Thomas JA, Leyland N, Durand N, et al. The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:876-879. PMID: 12015500.

Word B, Gravlee LC, Wideman GL. The fallacy of simple uterine curettage. *Obstet Gynecol* 1958;12:642-648. PMID: 13613649.

HISTEROSCOPIA

Esta seção irá discutir as utilizações terapêuticas da histeroscopia.

► Indicações e contraindicações

Ver Quadro 46-1.

► Técnica

Os histeroscópios existem como modelos flexíveis e rígidos. Os histeroscópios cirúrgicos são rígidos e, na maioria das vezes,

Quadro 46-1 Indicações e Contraindicações para a histeroscopia

Indicações

Sangramento uterino pré ou pós-menopausa anormal
Desejo de ablação endometrial
Espessamento endometrial ou pólipos
Miomas da submucosa
Lesões endocervicais
Suspeita de anomalias müllerianas
Adesões intrauterinas
Dispositivo intrauterino retido ou outro corpo estranho
Desejo de esterilização via oclusão tubária (Essure)
Restos ovulares retidos

Contraindicações absolutas

Gravidez intrauterina viável
Infecção pélvica ativa (incluindo infecção por herpes genital)
Câncer cervical ou uterino conhecido

Contraindicações relativas

Sangramento forte limitando o campo visual

com diâmetro externo de 8-10 mm. A manga externa cobre uma fonte de luz de fibra óptica, um canal usado para introduzir um meio para distender o útero e um canal através do qual as sondas, o fórceps e o eletrocautério ou instrumentos de *laser* podem ser visualmente direcionados na cavidade uterina. Os ângulos de visualização variam de 0 a 70 graus.

A cavidade uterina, que normalmente está em colapso, deve ser distendida por um meio. O dióxido de carbono é usado no cenário ambulatorial para propósitos diagnósticos. Líquidos de baixa viscosidade, pobres em eletrólitos, incluem glicerina, 1,5%, sorbitol, 3,0% e manitol, 5%. Esses líquidos podem ser usados com dispositivos monopolares durante a eletrocirurgia, porque eles não conduzem eletricidade. A glicerina, 1,5 e o sorbitol, 3,0% são soluções hipo-osmolares. O uso destes líquidos pode causar hiponatremia e diminuição da osmolalidade sérica, que pode levar ao edema cerebral e à morte. O manitol, 5%, é iso-osmolar e age como o seu próprio diurético. Ele pode causar hiponatremia, mas não diminuição da osmolalidade sérica. Líquidos eletrolíticos de baixa viscosidade incluem solução salina normal e solução de Ringer lactato. Esses líquidos são isotônicos, o que diminui o risco de hiponatremia e diminui a osmolalidade sérica. O edema pulmonar ainda pode ocorrer e, portanto, deve ser dada atenção à deficiência de líquidos. Duas são as desvantagens do uso de soluções de eletrólitos: mistura do sangue, o que limita a visualização, e a incapacidade de usar eletrocirurgia monopolar, porque estas soluções são eletrocondutoras. Contudo, é possível conduzir eletrocirurgia em líquidos eletrolíticos usando sistemas eletrocirúrgicos bipolares.

Os líquidos de alta viscosidade incluem dextrano-70, que é uma solução com polissacarídeo, viscosa, incolor. A vantagem do uso do dextrano é que ele é imiscível com sangue, o que permite uma nítida visualização na presença de hemorragia. A

desvantagem é que ele é pegajoso e, quando seco, pode endurecer e cristalizar-se no equipamento. O dextrano pode causar complicações raras, porém sérias, incluindo reações anafiláticas, sobrecarga hídrica, edema pulmonar e coagulação. O fabricante recomenda que as pacientes sejam acompanhadas de perto para edema pulmonar nas seguintes situações: o procedimento dura > 45 minutos, absorção de mais de 250 mL de dextrano-70, ressecção de grandes áreas de endométrio ou administração de líquidos intravenosos a uma taxa maior do que a de administração de manutenção. Se o edema pulmonar se desenvolver, a paciente pode precisar de plasmaferese, porque o dextrano-70 contém principalmente moléculas de alto peso molecular que são lentamente excretadas ou não excretadas de pelos. A alergia ao açúcar da beterraba é uma contraindicação absoluta ao uso de dextrano-70. O volume de dextrano-70 é geralmente limitado a 300 mL, mas não deve exceder 500 mL.

Uma abundância de instrumentos está disponível para o uso em procedimentos histeroscópios, incluindo sondas rombas, microtesouras, pinças do tipo jacaré, eletrodo tipo bola, fio de alça para excisão e coagulação (ressectoscópio) e dispositivos para ablação endometrial de sistema não ressectoscópio. Anestésicos locais ou gerais são escolhidos com base nos achados histeroscópios ou procedimentos esperados, operações concomitantes planejadas e os desejos e cooperação da paciente. A maioria dos exames histeroscópios e praticamente todos os procedimentos terapêuticos são executados sob anestesia geral. Após a administração de anestesia, a bexiga urinária é drenada e o lábio anterior da cérvice é agarrado com um tenáculo. A cérvice deve então ser gradualmente dilatada para o mesmo diâmetro que a manga externa do histeroscópio de modo a fornecer um encaixe perfeito. Um assistente deve estar constantemente presente durante a histeroscopia para monitorar a insuflação uterina de modo que a pressão nunca exceda 100 mmHg e a taxa de fluxo do meio de distensão nunca exceda 100 mL/min. A chance de sobrecarga hídrica é acentuadamente aumentada quando a pressão de infusão média excede a pressão arterial média. Deve ser usada a mais baixa pressão de infusão necessária para obter-se uma boa visualização. O assistente e o cirurgião devem monitorar o déficit de líquido para prevenir a sobrecarga de volume. O cirurgião deve estar confortavelmente sentado, com todos os instrumentos disponíveis para executar o procedimento histeroscópio com segurança e eficiência. Após o procedimento, instrumentos intrauterinos devem ser inspecionados quanto a sua integridade. As microtesouras em particular são delicadas e podem se partir dentro do útero. Se o dextrano for usado, ele deve ser imediatamente irrigado do histeroscópio antes permitir a secagem.

► Complicações

A cirurgia histeroscópica é geralmente segura com médicos experientes. As complicações mais comuns incluem laceração cervical (1-11%), hemorragia (2,4%) e sobrecarga hídrica (1,5%). Outras complicações incluem perfuração uterina, lesão visceral, embolia por dióxido de carbono e gasosa e, raramente, morte. Com a observação laparoscópica, a grave complicação da perfuração uterina pode quase sempre ser prevenida. Se o

sangramento evidente ocorrer durante a ressecção de um septo, pólipos ou leiomiomas, a sonda laparoscópica pode ser mantida contra os vasos uterinos para desacelerar o fluxo sanguíneo. De modo alternativo, a área com hemorragia pode ser eletrocoagulada, ou uma sonda de Foley pode ser inserida na cavidade uterina e inflada para fornecer um tamponamento. A infecção é uma complicação incomum após a histeroscopia e os antibióticos profiláticos não são recomendados. As embolias gasosas e por dióxido de carbono são complicações raras, porém sérias, que podem resultar em colapso circulatório. Os sinais e sintomas de embolização incluem dor no peito e dispneia na paciente acordada, hipotensão súbita, diminuição na oxigenação e/ou dióxido de carbono expirado, ou arritmias cardíacas na paciente anestesiada. Outros achados incluem a presença de sopro cardíaco "roda de moinho", hipotensão, taquicardia ou bradicardia. Se a embolia gasosa ocorrer, a paciente deve ser colocada na posição de decúbito lateral esquerdo com a mão inclinada para baixo a 5°. Esta posição favorece o movimento de gás no ventrículo direito em direção ao ápice do ventrículo direito. O gás pode então ser aspirado via cardiocentese ou passando-se um cateter na veia jugular para o ventrículo direito.

As complicações do meio de distensão incluem hiponatremia e edema pulmonar se uma quantidade excessiva atingir o intravascular. O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) adotou as seguintes diretrizes para o monitoramento de líquido. (1) A hidratação das pacientes deve ser monitorada com cautela no pré e pós-operatório. (2) Se líquidos pobres em eletrólitos, de baixa viscosidade, forem usados, o déficit hídrico deve ser monitorado em um intervalo extremamente próximo quando um déficit de 750 mL for atingido. O procedimento deve então ser interrompido em pacientes idosas, em pacientes com comorbidades e em pacientes com comprometimento cardiovascular. (3) Se o déficit de líquido atingir 1000-1500 mL de uma solução sem eletrólito ou 2500 mL de uma solução eletrolítica, o procedimento deve ser encerrado. Eletrólitos devem ser obtidos, a administração de diuréticos deve ser considerada e intervenções diagnósticas e terapêuticas adicionais devem começar quando indicado. (4) Em um cenário ambulatorial com serviços limitados de laboratório e cuidado intensivo, deve ser considerado o encerramento do procedimento a um limiar mais baixo de déficit de líquido. (5) Um sistema de monitoramento de líquido automatizado facilita o reconhecimento precoce do déficit excessivo total na vida real. (6) Na ausência de um monitoramento de líquido automatizado, um indivíduo deve ser designado para medir com frequência a ingestão e saída e registrar o déficit para a equipe de cirurgia. As pacientes que precisam de tratamento para a sobrecarga hídrica de agentes hipotônicos podem requerer avaliação e transferência para uma unidade de cuidado de urgência. Tontura, dano cerebral permanente e morte foram registrados com níveis de sódio sérico de 112-118 mmol/L. Se a hiponatremia tiver ocorrido por < 24 horas, a rápida correção pode ser feita. Contudo, se a hiponatremia tiver ocorrido por mais de 48 horas, a rápida correção deve ser evitada devido ao risco de comprometimento neurológico, tonturas e morte. Deve ser estimulada consultoria nessas circunstâncias.

► Prognóstico

Com a seleção adequada de pacientes, a cirurgia histeroscópica tem altas taxas de sucesso. Pequenos leiomiomas pediculados e pólipos são geralmente retirados por um cirurgião experiente e paciente. Leiomiomas da submucosa podem se destruídos se eles não forem muito vasculares. No tratamento de adesões intrauterinas, a chance de sucesso e restauração de uma cavidade endometrial normal depende da densidade e da extensão das adesões na área de endométrio normal remanescente após a dissecação. Após a cirurgia histeroscópica para infertilidade na qual o endométrio é desnudado, a terapia com estrogênio pós-operatória é prescrita por muitos médicos para promover o rápido crescimento endometrial.

As duas técnicas de ablação endometrial ressectoscópica e não ressectoscópica existem e parecem ser equivalentes com respeito à redução bem-sucedida no fluxo menstrual e satisfação da paciente em um ano (Quadro 46-2). Apesar da alta taxa de satisfação, as ablações endometriais ressectoscópica e não ressectoscópica estão associadas a taxas de histerectomia de pelo menos 24% dentro de quatro anos do procedimento.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Endometrial ablation. ACOG Practice Bulletin N°. 81. *Obstet Gynecol* 2007;109:1233-1248. PMID: 17470612.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Hysteroscopy. ACOG Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology N°. 4. *Obstet Gynecol* 2005;106:439-442. PMID: 16055609.

Cooper JM, Brady RM. Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin* 2000;27:347-366. PMID: 10857125.

Hatfield JL, Brumsted JR, Cooper BC. Conservative treatment of placenta accreta. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:510-513. PMID: 17097571.

Loffer FD, Bradley LD, Brill AI, et al. Hysteroscopic fluid monitoring guidelines. The Ad Hoc Committee on Hysteroscopic Training Guidelines of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:167-168. PMID: 10648762.

Price TM, Harris JB. Fulminant hepatic failure due to herpes simplex after hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 2001;98:954-956. PMID: 11704219.

Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, et al. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. *Obstet Gynecol* 2000;96:517-520. PMID: 11004351.

Sharp HT. Assessment of new technology in the treatment of idiopathic menorrhagia and uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol* 2006;108:990-1003. PMID: 17012464.

Stoloff DR, Isenberg RA, Burns WN, et al. Venous air and gas emboli in operative hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:181-192. PMID: 11342722.

LAPAROSCOPIA

A laparoscopia é uma técnica endoscópica transperitoneal que fornece uma excelente visualização das estruturas pélvicas e permite, muitas vezes, o diagnóstico de distúrbios ginecológicos e a cirurgia pélvica sem laparotomia.

Quadro 46-2 Taxas de satisfação da paciente e amenorreia com ablação endometrial não ressectoscópica comparada com ablação ressectoscópica em 12 meses¹

Dispositivo	Taxa de Satisfação (%) Ablação NR/R ²	Taxa de Amenorreia (%) ³ Ablação NR/R ²
ThermaChoice (balão térmico)	96/99 ⁴	13,9/24,4
Hydro ThermAblator (líquido livre aquecido)	-/- ⁵	35,3/47,1
Her Option (crioterapia)	86/88 ⁶	22,2/46,5
NoveSure (eletricidade de radiofrequência)	92/93 ⁴	36/32,2
Microwave Endometrial Ablation System (energia de micro-onda)	99/99 ⁴	55,3/45,8

¹ Baseado nos ensaios centrais da US Food and Drug Administration.

² ANR/AR, ablação não ressectoscópica/ressectoscópica.

³ Baseada na intenção de tratar.

⁴ Pacientes registraram satisfeitas ou muito satisfeitas.

⁵ Escores de qualidade de vida comparados apenas com a linha de base.

⁶ Pacientes muito ou extremamente satisfeitas.

Modificado, com permissão, de Sharp HT. Assessment of new technology in the treatment of idiopathic menorrhagia and uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006;108:990-1003.

Os laparoscópios variam em diâmetro de 3-12 mm e têm lentes com um ângulo de visão que varia de 0-135°. O instrumento possui um comprimento efetivo de mais de 25 cm e pode ser usado com uma caixa de luz de fibra óptica. Para facilitar a visualização, o dióxido de carbono (CO₂) deve ser instilado na cavidade peritoneal para distender a parede abdominal.

O uso de um insuflador pneumático permite o monitoramento contínuo da taxa, pressão e volume de gás usado para a inflação. Além do equipamento usado para a observação, uma variedade de outros instrumentos para ressecção, biópsia, coagulação, aspiração e manipulação podem ser passados através de portas separadas ou inseridos através da mesma porta que o laparoscópio. As portas laparoscópicas variam em diâmetro de 3-20 mm de diâmetro. Um *laser* (CO₂ ou Nd:YAG) pode ser utilizado com o laparoscópio.

O laparoscópio se tornou uma ferramenta inestimável nos procedimentos ginecológicos diagnósticos e operatórios. Contudo, o seu uso requer um considerável conhecimento e ele deve sempre ser usado por um cirurgião familiarizado com o manejo das complicações. Os procedimentos laparoscópicos são operações intra-abdominais *maiores* executadas por meio de pequenas incisões. Essa técnica é rapidamente executada e tem uma taxa de morbidade baixa e um curto período de convalescência. Em muitos casos, a laparoscopia pode substituir a laparotomia convencional para diagnóstico e tratamento de problemas ginecológicos. Ela é um procedimento ambulatorial de custo efetivo.

Indicações

As indicações irão aumentar com a experiência do médico e à medida que as inovações técnicas permitem procedimentos ainda mais complicados.

A. Diagnóstico

1. Diferenciação entre massas ovarianas, tubárias e uterinas (p. ex., gravidez ectópica, cisto ovariano, salpingite, miomas, endometriose e tuberculose).
2. Dor pélvica (p. ex., possíveis adesões, endometriose, gravidez ectópica, torção ovariana ou cisto ovariano hemorrágico, salpingite, apendicite e dor pélvica não ginecológica).
3. Anomalias genitais (p. ex., disgenesia ovariana, anomalias müllerianas).
4. Ascite (p. ex., doenças ovarianas *versus* cirrose).
5. Lesões pélvicas após trauma abdominal penetrante ou não penetrante.
6. Diagnóstico de câncer oculto.

B. Avaliação

1. Infertilidade (p. ex., permeabilidade da tuba, biópsia ovariana).
2. "Second-look" após a cirurgia tubária ou tratamento de endometriose.
3. Lavados peritoneais para exame citológico.
4. Cultura peritoneal (p. ex., *Actinomyces* ou tuberculose).
5. Avaliação da perfuração uterina.
6. Avaliação das vísceras pélvicas para determinar a viabilidade da histerectomia vaginal.

C. Terapia

1. Esterilização tubária:
 - a. Elétrica: técnica unipolar ou bipolar.
 - b. Mecânica: bandas ou anéis de silicone, cliques metálicos.
2. Lise de aderências, com ou sem *laser*.
3. Fulguração de endometriose por *laser* ou terapia térmica.
4. Remoção do DIU ectópico.
5. Secção do ligamento uterossacro (desnervação).
6. Tratamento da gravidez ectópica.
7. Miomectomia.
8. Salpingostomia para fimbria fimótica.
9. Remoção de capuzes ou *splints* de tubo plástico.
10. Coleta de óvulos para a fertilização *in vitro*.
11. TIGF (transferência intrafalopiana de gametas para fertilização).
12. Ressecção em mini-cunha do ovário.

13. Biópsia de tumor, fígado, ovário, baço, omento, etc.
14. Colocação de cliques intraperitoneais, como marcadores para radioterapia.
15. Ooforectomia.
16. Cistectomia ovariana.
17. Histerectomia vaginal assistida por laparoscopia, histerectomia laparoscópica subtotal e histerectomia laparoscópica.
18. Cirurgia de reconstrução para prolapso do órgão pélvico e incontinência urinária.

► Contraindicações

A. Absolutas

Obstrução intestinal, peritonite generalizada, hemorragia maciça.

B. Relativas

Doença cardíaca ou pulmonar grave, cirurgia periumbilical prévia, choque, câncer envolvendo a parede abdominal anterior.

Os fatores adicionais que pesam contra a execução da cirurgia laparoscópica incluem pesos extremos, gravidez intrauterina após o primeiro trimestre ou no início do segundo, presença de uma grande massa, doença inflamatória intestinal e adesões intraperitoneais graves conhecidas.

► Preparação para laparoscopia

Uma cuidadosa explicação dos riscos e benefícios do procedimento planejado deve ser oferecida a cada paciente antes da cirurgia. O risco de lesões viscerais e vasculares e a necessidade de conversão à laparotomia devem ser discutidos com todas as pacientes. As pacientes com cirurgia abdominal prévia, infecção pélvica prévia (apendicite e doença inflamatória pélvica) ou radioterapia devem ser informadas de que elas correm risco aumentado de lesão visceral ou vascular ou conversão para a laparotomia. A preparação inclui nenhum alimento sólido por pelo menos 8 horas antes da cirurgia, nenhuma ingestão de líquido por mais de 6 horas antes da operação, uma história e um exame físico, e culturas sanguíneas rotineiras. A limpeza intestinal pré-operatória pode ajudar na visualização durante a cirurgia pela descompressão do intestino delgado e colo sigmoide. A depilação abdominal ou perineal geralmente é desnecessária, mas a preparação da pele com um antisséptico é rotina. A profilaxia com antibiótico não é recomendada, porque a frequência da infecção da ferida operatória é baixa.

► Anestesia

Anestesia local, anestesia local com analgesia sistêmica, técnicas de bloqueio espinal ou epidural ou anestesia geral com ou sem intubação endotraqueal pode ser usada. Existem perigos especiais da anestesia (p. ex., expansão diafragmática reduzida pelo pneumoperitônio e pela posição de Trendelenburg, que pode ser utilizada). Devido a esses fatores, a maioria dos procedimentos,

nos EUA, é executada com a paciente sob anestesia geral com intubação endotraqueal. Com a compreensão adequada da fisiologia envolvida, a anestesia efetiva e a laparoscopia podem ser executadas com segurança.

Uma alternativa à anestesia geral é a anestesia local com sedação intravenosa. A paciente pode sentir um desconforto passageiro durante a manipulação das tubas uterinas, mas, em pacientes selecionadas, esse desconforto é facilmente tolerado.

► Técnica cirúrgica

A paciente deve ser colocada na posição de litotomia dorsal com seus braços nas suas laterais, e coberta após a indução de anestesia e preparação do abdome e da área pélvica. O monitor de vídeo deve ser colocado em uma posição que permita ao cirurgião fácil visualização, geralmente nos pés ou lateral da paciente. A bexiga deve ser esvaziada pela cateterização, para diminuir o risco de lesão durante a introdução subsequente e o uso de outros instrumentos. Após o exame bimanual cuidadoso, a cérvix é pinçada e um manipulador uterino (Hasson, HUMI, Hulka, etc.) é colocado no canal cervical para elevar o útero, o que coloca o tecido sobre tensão. Uma incisão de 1 cm é feita dentro ou imediatamente abaixo do umbigo. A cavidade peritoneal é cegamente penetrada com uma agulha de Veress avançada em um ângulo de 45° em direção ao côncavo do sacro. De maneira alternativa, a pelve pode ser penetrada usando um sistema de trocar-cânula ou sob visualização direta via uma mini-laparotomia chamada de "laparoscopia aberta". A inserção direta de um sistema de trocar-cânula pode ser executada com segurança se não existir uma peritonite ou cirurgias abdominais inferiores pélvicas prévias. A laparoscopia aberta minimiza o risco de lesões vasculares, mas não elimina as lesões intestinais. O dióxido de carbono deve ser introduzido e monitorado pelo insuflador pneumático. A quantidade de gás insuflado irá variar com o tamanho da paciente, com a lassidão da parede abdominal e o procedimento planejado. Na maioria das pacientes, 2-3 L de gás serão necessários para se obter a visualização adequada. A pressão de insuflação máxima não deve exceder 15 mmHg. Se uma agulha de Veress é usada, ela é retirada e o trocar e cânula laparoscópica inseridos. Após a entrada abdominal adequada, o trocar pode ser retirado e substituído com o laparoscópio de fibra óptica. O médico manipula a cânula intrauterina de modo que os órgãos pélvicos possam ser observados. Para testar a permeabilidade tubária, azul de metileno ou solução de índigo carmim pode ser injetada por meio da cânula intrauterina. A observação direta de carência de vazamento de corante atesta a permeabilidade da tuba. Um segundo trocar com cânula pode ser inserido sob visão laparoscópica direta por meio de uma incisão em linha média transversa de 5 mm no contorno capilar púbico. Punções adicionais são usadas quando necessário para a colocação de outros instrumentos. Uma variedade de instrumentos encontra-se disponível, incluindo irrigadores, o bisturi harmônico, tesouras, aplicadores de grampos e vários seladores de vasos e sistemas de transecção. Nós cirúrgicos podem ser amarrados, e as suturas, colocadas usando um equipamento especialmente confeccionado.

A operação é encerrada pela evacuação do gás insuflado por meio da cânula, seguida pela remoção de todos os instrumentos e fechamento das incisões. A pele pode ser suturada com uma sutura subcuticular 3-0, cola cirúrgica ou fitas adesivas. Incisões maiores que 10 mm requerem fechamento fascial para evitar hérnias de incisão. Um pequeno curativo é aplicado sobre a ferida.

A. Esterilização

O cautério elétrico, anéis ou bandas de silicone e grampos de mola metálica atingem a esterilização pela oclusão das tubas uterinas. As vantagens ou desvantagens das diferentes técnicas são de menor significância do que a habilidade com a qual um médico pode realizar qualquer técnica; portanto, a escolha do método deve depender de qual técnica é mais confortável para o médico. A taxa de falha da maior parte dos métodos de esterilização é maior em mulheres com menos de 28 anos de idade.

1. Cautério — A esterilização laparoscópica com cautério elétrico é um dos métodos de esterilização laparoscópica mais comuns. A coagulação unipolar tem uma taxa de gravidez significativamente mais baixa do que a coagulação bipolar (7,5/1.000 *versus* 24,8 sobre 10 anos); contudo, a coagulação bipolar tem menor probabilidade de causar lesão às estruturas adjacentes (p. ex., intestino). Pelo menos 3 cm da porção ístmica da tuba devem ser completamente coagulados pelo uso de energia suficiente (25 W) liberada em uma forma de onda de corte ao usar a coagulação bipolar. O uso de um medidor de corrente indica com mais precisão a coagulação completa do que a inspeção visual. Em geral, a tuba é queimada em 2 a 3 localizações diferentes e a divisão da tuba pelo corte não é necessária.

2. Bandas de silicone — A oclusão da tuba com bandas ou anéis de silicone resulta em uma taxa de gravidez levemente mais alta (17,7/1.000 sobre 10 anos), mas com menos gestações ectópicas. Os problemas mecânicos são mais comuns na colocação das bandas e sangramento proveniente das tubas durante o procedimento.

3. Clipes — A oclusão da tuba com clipes (clipes de Hulka ou Filshie) tem uma ampla gama de falha. As taxas de falha são mais altas para o clipe de Hulka (36,5/1.000 sobre 10 anos) do que para o clipe de Filshie (0-4/1.000 sobre 6-10 anos). As vantagens do uso de clipes são de que apenas uma pequena porção da tuba é danificada (aumentando assim a chance de reversão bem-sucedida da esterilização, se a paciente estiver arrependida) e que a lesão por queimadura inadvertida ao intestino seja evitada.

4. Salpingectomia de intervalo parcial — Comparada com a ligadura tubária pós-parto, a salpingectomia de intervalo parcial tem uma taxa de falha mais alta de 20,1/1.000 sobre 10 anos.

B. Infertilidade

Nos procedimentos de reversão da esterilização, a visualização laparoscópica pode ser necessária antes da reanastomose, em particular, se o procedimento de ligação envolveu eletrocautério.

As adesões peritubárias podem ser lisadas com tesouras elétricas e a salpingostomia pode ser executada. O trauma mínimo desses procedimentos, usando laparoscopia e evitar de um procedimento operatório maior, são os benefícios óbvios. A laparoscopia deve ser considerada para mulheres com queixas de sangramento anormal e dor pélvica sem explicação. O uso mais liberal do laparoscópio tem levado ao diagnóstico de muitos casos insuspeitos de endometriose.

A fulguração elétrica de áreas de endometriose ou destruição a *laser* dessas áreas doentes pela laparoscopia é um tratamento seguro, eficiente e rápido. O uso de *laser* permite implantes sobre estruturas como intestino, bexiga e as tubas uterinas serem tratadas com uma margem razoavelmente ampla de segurança. O alívio pode ser imediato e contundente, caso a mulher tenha queixas de dismenorreia, disporeunia ou dor pélvica generalizada.

Na infertilidade, o laparoscópio tem sido importante para a coleta de óvulos para a fertilização *in vitro*, TIGF e outros procedimentos. Contudo, atualmente ele é usado com menor frequência, porque a maioria das recuperações de óvulos para a fertilização *in vitro* é executada com orientação por ultrassonografia.

C. Gravidez ectópica

Nas pacientes hemodinamicamente estáveis, a salpingostomia linear laparoscópica é o método preferido para o manejo conservador das gestações tubárias. De acordo com uma recente revisão sistemática do Cochrane Database, a abordagem laparoscópica é menos bem-sucedida do que a abordagem aberta na eliminação da gestação tubária devido à taxa mais alta de tecido de trofoblasto persistente. Contudo, ela é factível, segura e menos dispendiosa comparada com a abordagem aberta em praticamente todas as pacientes. O acompanhamento em longo prazo mostra uma taxa de gravidez intrauterina comparável e uma taxa mais baixa de gravidez ectópica repetida. O tecido trofoblástico persistente após a salpingectomia laparoscópica pode ser significativamente reduzido após uma dose simples profilática de metotrexato sistêmico. Uma abordagem conservadora alternativa para aquelas que satisfazem os critérios é a administração de metotrexato.

D. Histerectomia laparoscópica

A laparoscopia pode ser usada para a histerectomia laparoscópica total, histerectomia vaginal assistida por laparoscopia e histerectomia laparoscópica subtotal (ver seção sobre histerectomia). Outros procedimentos que podem ser feitos via laparoscópica incluem suspensão da cúpula e reconstrução pélvica como a colposuspensão de Burch retropúbica e a colpopexia sacral abdominal.

E. Dor abdominal e pélvica

A laparoscopia tem se provado inestimável na diferenciação das inúmeras causas de dor aguda e crônica. A técnica pode poupar a paciente da necessidade de uma operação exploratória maior. A aspiração de líquido e a biópsia tecidual são possíveis por meio

da laparoscopia. Também, a doença pélvica e intestinal pode ser diferenciada. O apêndice pode ser visualizado e a apendicite aguda pode ser diagnosticada. Numerosos casos de dor causadas por adesões intra-abdominais também foram diagnosticadas pela laparoscopia e o alívio foi obtido após a ressecção de adesão laparoscópica.

F. Trauma

Em casos de trauma intra-abdominal, a laparoscopia pode ser usada para excluir a necessidade de uma operação abdominal maior.

G. Diversos

DIU “perdidos” foram removidos da cavidade intra-abdominal. Capuzes plásticos de Mulligan de procedimentos de tuboplastia, drenos “perdidos” e outros materiais estranhos foram removidos do abdome por meio da laparoscopia operatória.

► Cuidado pós-cirúrgico

As pacientes podem receber alta após a recuperação total da anestesia, geralmente em 1-2 horas. A recuperação de procedimentos mais extensos como histerectomia laparoscópica pode requerer uma estada hospitalar mais longa de 1-2 dias. A dor pós-operatória é geralmente mínima e as pacientes recebem alta com prescrição de analgésico oral simples. A queixa mais comum é dor no ombro secundária ao acúmulo subdiafragmático de gás. As pacientes são estimuladas a retomar a atividade plena, com exceção das relações sexuais, no dia após a cirurgia. Relações sexuais podem ser retomadas vários dias após um procedimento simples (p. ex., laqueadura tubária). Após a laparoscopia operatória extensa ou outros procedimentos ginecológicos, a relação sexual deve ser adiada por um intervalo adequado (i. e., até que não tenha probabilidade de causar desconforto ou dano ao local operatório). As pacientes devem rotineiramente ser acompanhadas no consultório 1-2 semanas após a operação.

► Complicações

Uma revisão da experiência mundial das operações ginecológicas laparoscópicas, incluindo 1.549.360 pacientes, mostrou uma taxa de complicação global que varia de 0,2-10%. Taxas de complicações mais altas foram observadas com estudos prospectivos. A frequência das complicações foi menor para procedimentos não operatórios ou menores (0,06-7,0%) do que para as operações maiores (0,6-18%). As complicações que requerem conversão à laparotomia foram estimadas em 2,1% e são mais comumente devido às lesões vasculares e intestinais maiores. A taxa de readmissão no hospital foi cotada em 0,4-0,5%. A taxa de mortalidade para laparoscopia incluindo 1.374.827 pacientes é de 4,4 por 100.000 laparoscopias. As principais causas de morte são devidas a complicações intestinais e vasculares e à anestesia.

A. Lesões vasculares

As lesões vasculares maiores são infrequentes (0,01-0,5%) e quase 5 vezes mais frequentes durante a entrada “às cegas” do que durante a operação laparoscópica propriamente dita. A hemorragia catastrófica pode ocorrer se a aorta; veia cava inferior; ou artérias e veias ilíacas comum, interna ou externa forem lesionadas. A taxa de mortalidade devido a lesões vasculares maiores fica entre 9 e 17% e a conversão imediata à laparotomia é quase sempre necessária. O sangramento maciço é, muitas vezes, oculto em grandes hematomas retroperitoneais e, muitas vezes, apenas uma pequena quantidade de sangramento intraperitoneal é observada. A técnica laparoscópica aberta minimiza o risco de lesão vascular maior, mas a lesão aórtica foi relatada em pacientes magras causada pelo bisturi durante a incisão cutânea. A incidência de sangramento na parede abdominal é de 0,5% e a maioria das lesões envolve os vasos epigástricos inferiores (profundo e superficial) e os vasos musculares. Sangramento maior que requer transfusão foi observado. Os vasos epigástricos inferiores correm nos ligamentos umbilicais laterais e, contrariamente à crença comum, os vasos epigástricos inferiores não podem ser observados via transiluminação pelo laparoscópio. Estes são mais bem evitados colocando-se os trocartes na posição lateral à inserção do ligamento redondo na parede abdominal anterior ou 1-2 cm lateral ao ponto de McBurney (um terço do caminho entre a espinal ilíaca superior anterior e o umbigo).

B. Lesão intestinal

As lesões intestinais são incomuns (0,03-0,5%), mas têm uma taxa de mortalidade de 2,5-5%. O colo e o intestino delgado são lesionados na mesma taxa e eles podem ser lesionados agudamente ou por meio de queimaduras térmicas. Cerca de um terço está relacionada à entrada e o resto é devido a procedimentos operatórios. Infelizmente, a maioria das lesões intestinais não são reconhecidas intraoperatoriamente (média de 4,4 dias pós-operatórios), provavelmente devido ao fato de que a maioria das pacientes com lesão intestinal laparoscópica não se apresenta com sinais típicos de perfuração intestinal. A maioria das pacientes apresentam febre de grau baixo, leucopenia ou contagem de leucócito normal. Dor no local do trocar próximo à lesão, distensão abdominal e diarreia com sons intestinais normais foram comumente observadas. Sinais peritoneais, dor grave, náuseas, vômitos e íleo foram incomuns em uma revisão de 266 casos de lesão intestinal. A laparoscopia aberta tem uma taxa similar de lesões intestinais, mas elas são reconhecidas mais comumente no intraoperatório.

C. Lesões urinárias

As lesões urinárias durante a laparoscopia têm uma taxa similar aos procedimentos abertos (0,02-1,7%). As lesões na bexiga são mais comuns que as lesões ureterais e são reconhecidas com mais frequência de modo intraoperatório. Cerca de dois terços das lesões urinárias ocorrem durante a histerectomia vaginal assistida por laparoscopia.

D. Hérnia no local do trocarte na parede abdominal

A formação de hérnia ventral é cerca de 10 vezes menor com a laparoscopia em comparação com a laparotomia (0,06-1% versus 11-13%). Feridas por trocarte de 5 mm não requerem fechamento, enquanto feridas por trocarte maiores precisam. A maioria dos cirurgiões suturam incisões maiores que 10 mm, devido à alta taxa de hérnias. As hérnias de Richter, em que apenas uma porção da parede intestinal está presa em um defeito do peritônio ou fâscia posterior, podem ser de difícil diagnóstico, uma vez que uma saliência externamente visível com frequência está ausente. A condição precisa de um alto índice de suspeita pode ser diagnosticada com um exame de ultrassonografia ou por tomografia computadorizada.

E. Enfisema subcutâneo e embolias gasosas

O enfisema subcutâneo localizado ou generalizado ocorre em 0,3-2% dos casos e geralmente não tem consequências clínicas. Contudo, o enfisema subcutâneo do pescoço, face e tórax pode ser uma manifestação de um pneumotórax ou pneumomediastino.

F. Dor pós-operatória no ombro

A dor proveniente da irritação diafragmática pode ser referida ao ombro causando desconforto. A irritação do diafragma por meio da formação de ácido carbônico (devido ao uso de CO₂), estiramento do nervo frênico, pelo pneumoperitônio ou pressão proveniente dos órgãos abdominais, durante a posição de Trendelenburg, são possíveis etiologias. Ela pode ser tratada com analgésicos leves.

Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. Ten-year experience with laparoscopy on a gynecologic oncology service: analysis of risk factors for complications and conversion to laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1138-1145. PMID: 15507933.

Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD0000324. PMID: 17253448.

Jansen FW, Kolkman W, Bakkum EA, et al. Complications of laparoscopy: an inquiry about closed versus open-entry technique. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:634-638. PMID: 15041992.

Magrina JF. Complications of laparoscopic surgery. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:469-480. PMID: 12048405.

Meeks GR. Advanced laparoscopic gynecologic surgery. *Surg Clin North Am* 2000;80:1443-1464. PMID: 11059713.

Munro MG. Laparoscopic access: complications, Technologies, and techniques. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:365-374. PMID: 12151825.

Penfield AJ. The Filshie clip for female sterilization: a review of world experience. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:485-489. PMID: 10739495.

Peterson HB. Sterilization. *Obstet Gynecol* 2008;11:189-203. PMID: 18165410.

Tittel A, Treutner KH, Titkova S, et al. New adhesion formation after laparoscopic and conventional adhesiolysis: a comparative study in the rabbit. *Surg Endosc* 2001;15:44-46. PMID: 11178761.

OPERAÇÕES PARA ESTERILIZAÇÃO EM HOMENS E MULHERES

A esterilização é um método permanente de contracepção e é o método contraceptivo mais comumente usado nos EUA. Aproximadamente, 700.000 laqueaduras das trompas e 500.000 vasectomias são executadas anualmente nos EUA.

LAQUEADURA DAS TROMPAS

Trinta e três por cento das mulheres norte-americanas usam a laqueadura como seu método contraceptivo e, destas, 27% sofreram laqueadura das trompas e 9% tiveram parceiros que se submeteram à vasectomia. O Quadro 46-3 lista os métodos mais comuns de laqueadura das trompas e suas taxas de insucesso.

► Aconselhamento pré-operatório

O aconselhamento explícito, detalhado, é essencial para mulheres que estão considerando a laqueadura das trompas. As possíveis complicações médicas e psicológicas devem ser cuidadosamente realçadas (ver Complicações, mais adiante); as mulheres são mais propensas a arrepender-se de ter se submetido à operação se elas não souberem o que esperar. O clínico deve estar alerta para sinais de que a paciente está indecisa sobre o fato de querer a operação ou estar sendo pressionada por seu parceiro ou por outras pessoas. Arrependimento ou insatisfação é mais comum se o procedimento for feito no pós-parto do que em outra ocasião e estas mulheres têm a probabilidade dobrada de perceber que o aconselhamento pré-operatório foi inadequado. O estresse temporário associado com a gravidez pode ter influenciado uma decisão prematura para laqueadura nestas mulheres.

As pacientes devem ser avisadas de que a laqueadura das trompas geralmente não é reversível. Alguns métodos são, algumas vezes, reversíveis (ver Capítulo 58). A maioria dos estudos estima que cerca de 1-2% das mulheres que se submetem à

Quadro 46-3 Taxas gerais de insucesso com a laqueadura das trompas em um período de 10 anos

Procedimento	Taxa de insucesso (%) (por 1.000 procedimentos)
Salpingectomia parcial pós-parto	7,5
Coagulação unipolar	7,5
Coagulação bipolar	24,8
Clipe de mola	36,5
Banda elástica de silicone	17,7
Salpingectomia de intervalo parcial	20,1
Todos os métodos	18,5

Modificado, com permissão, de Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, et al. The risk of pregnancy after tubal sterilization: Findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161-1168.

laqueadura das trompas solicitam a reversão. O principal fator de risco para o arrependimento subsequente da esterilização é idade materna jovem (menos de 30 anos de idade) no momento da laqueadura. Dados do estudo Collaborative Review of Sterilization (CREST) mostraram que as mulheres que tinham menos de 30 anos no momento da esterilização tinham o dobro de probabilidade de procurar informação sobre a reversão do que as mulheres entre 30 e 34 anos. Outro grande fator de risco para o arrependimento é a desarmonia conjugal no momento da laqueadura. Além disso, as mulheres que sofrem laqueadura pós-parto são mais propensas ao arrependimento do que as mulheres que sofrem laqueadura de intervalo. A paridade não tem sido considerada um fator de risco significativo para o arrependimento quando controlada para a idade materna. As taxas de gravidez após reversões de laqueadura tubária variam de 55-90% por laparotomia e 31-78% via laparoscopia. O sucesso da reversão da laqueadura tubária depende da idade da mulher no momento da reversão (menos que 35 anos de idade) e do comprimento do segmento da tuba uterina restante (maior que 4 cm). Alguns estudos têm encontrado resultados de gravidez melhorados quando o procedimento de laqueadura inicial for executado usando técnicas mecânicas em vez do eletrocautério.

► Complicações

A dor e os distúrbios menstruais (síndrome pós laqueadura tubária bilateral) foram registrados após a laqueadura das trompas. A teoria sustenta que a destruição da mesossalpinge pode alterar o suprimento sanguíneo e a subsequente liberação de gonadotrofina para o ovário. A função ovariana e a produção de hormônio podem, então, ficar alteradas. Contudo, estudos controlados prospectivos mostram que esses problemas não são mais comuns do que nas mulheres que não se submeteram à laqueadura. As mudanças menstruais parecem estar relacionadas ao uso de contraceptivos — antes da laqueadura. Os contraceptivos orais estão associados com diminuição do fluxo menstrual e alívio da dismenorrea. Uma vez que eles são interrompidos, o fluxo e a dor mais fortes podem recorrer. As queixas de mudanças menstruais são muito menos frequentes na segunda metade do primeiro ano pós-operatório. As pacientes devem ser informadas de que a dor pélvica ou os distúrbios menstruais podem se desenvolver após a laqueadura das trompas, mas não são mais comuns do que em outras mulheres de idade e paridade similares.

As pacientes que se submeteram à laqueadura das trompas requerem histerectomia com mais frequência do que as pacientes que não se submeteram a este procedimento. Isso ocorre provavelmente devido ao fato de que a maioria das mulheres que sofrem laqueadura das trompas teve filhos e, portanto, tem maior propensão a distúrbios normalmente tratados com histerectomia (p. ex., relaxamento pélvico sintomático, adenomiose). As pacientes podem ter sido esterilizadas de forma secundária a razões clínicas e distúrbios ginecológicos que podem por fim requerer uma cirurgia adicional. Alguns estudos sugerem que as mulheres são mais propensas a aceitar tratamento cirúrgico se já tiverem sido esterilizadas.

A falha na laqueadura é mais frequentemente secundária à técnica insatisfatória, por exemplo, aplicação inadequada de um

clipe ou anel. Pode ocorrer a formação de fistula. Uma complicação da falha é a gravidez ectópica (7,3 por 1.000).

Uma associação entre risco diminuído de câncer ovariano e laqueadura das trompas tem sido mostrada em inúmeros estudos.

► Técnica (Ver Figs. 46-1 a 46-4)

A laqueadura das trompas pós-parto emprega uma pequena incisão infraumbilical para acessar as trompas. A mini-laparotomia envolve uma incisão de 2 a 3 cm feita acima da sínfise pélvica. A incisão é fechada em duas camadas.

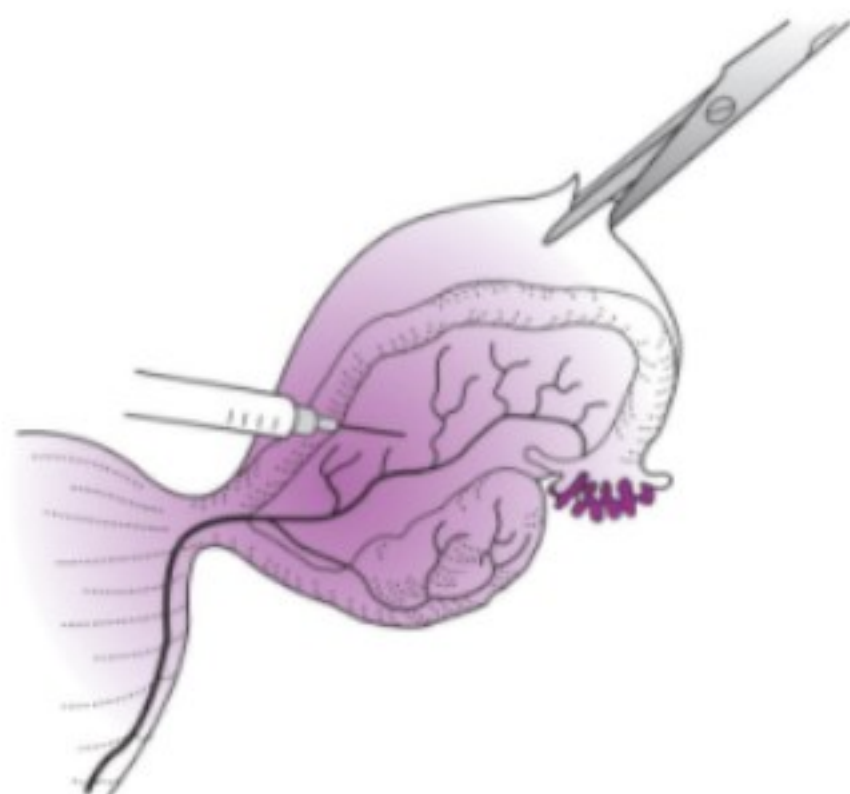
COLOCAÇÃO HISTEROSCÓPICA DE MICROIMPLANTE

A técnica de laqueadura das trompas histeroscópica (Essure) foi aprovada pela US Food and Drug Administration em 2002 (Fig. 46-5). Ela consiste em um implante da tuba uterina e um cateter de introdução. O implante é um dispositivo igual a uma mola com 40 mm de comprimento e 0,8 mm de diâmetro. Ele é feito de titânio, aço inoxidável e níquel, que contém fibras de poliéster que induzem uma resposta inflamatória e fibrose final do lúmen tubário intramural. O implante é colocado na tuba uterina usando um histeroscópio padrão (< 5 mm), com um canal de trabalho 5 French, com fluxo contínuo de solução salina normal. Quando liberada, a bobina externa se expande, o que ancora o implante na tuba uterina. Três a oito bobinas devem permanecer no útero para a colocação ideal. O procedimento pode ser feito no ambiente ambulatorial usando analgésicos orais isolados ou sob anestesia local com ou sem sedação intravenosa. A histerossalpingografia deve ser feita 3 meses após o procedimento para confirmar o fechamento das tubas uterinas. A paciente precisa usar uma maneira alternativa de contracepção até que a oclusão tubária seja documentada.

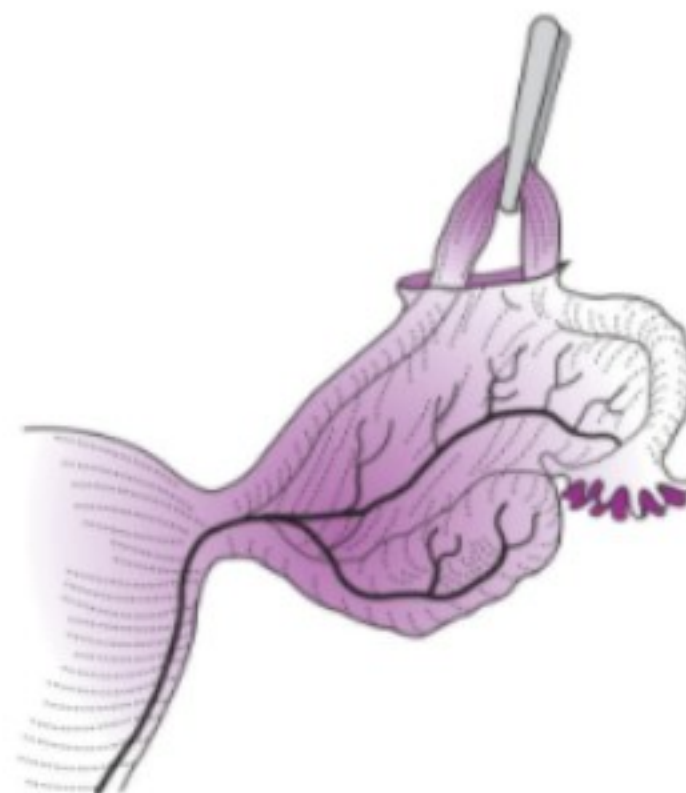
Uma recente revisão sistemática mostrou que a taxa de sucesso da colocação bilateral foi de 81-90% com até duas tentativas. Em 3 meses após o procedimento, 3,5% das pacientes não mostraram oclusão tubária, mas, após 6 meses, todas as mulheres com colocação bem-sucedida mostraram oclusão total. O sistema de Essure se mostrou seguro, mas gestações indesejadas foram registradas (64 em 50.000 procedimentos). A maioria das gestações indesejadas ocorreu em pacientes com acompanhamento inadequado. Contudo, histerossalpingografias mal interpretadas, gestações pré-procedimento não detectadas e falha de acompanhar as orientações do rótulo do produto também levaram a gestações indesejadas.

OUTROS MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO FEMININA

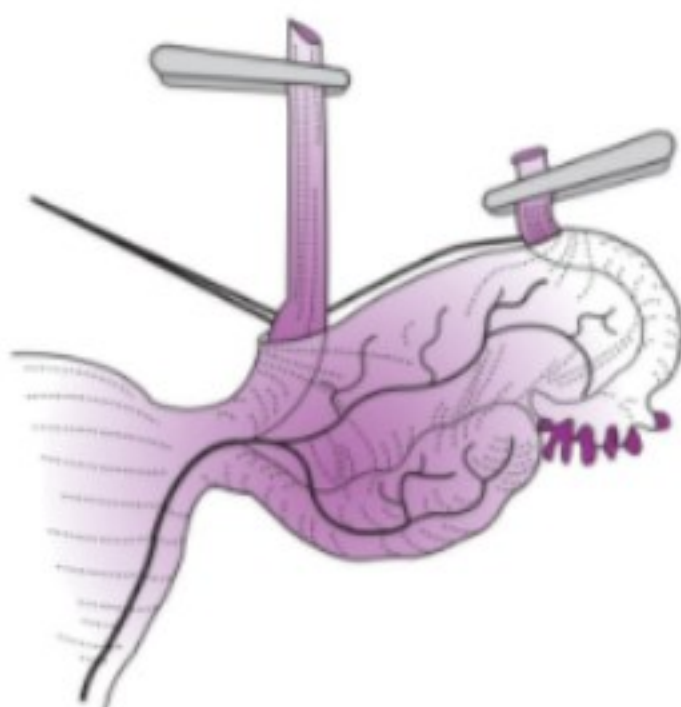
Devido às taxas relativamente altas de morbidade e mortalidade em comparação com os procedimentos de oclusão tubária, a histerectomia é justificada para a esterilização apenas se houver outra indicação inequívoca para a histerectomia. A ligação tubária transvaginal via culdotomia ou culdosopia é tecnicamente



Solução salina com epinefrina injetada abaixo da serosa, que se torna localmente inflada. O músculo da tuba e até mesmo os vasos sanguíneos podem ser separados da serosa, que é, então, aberta.



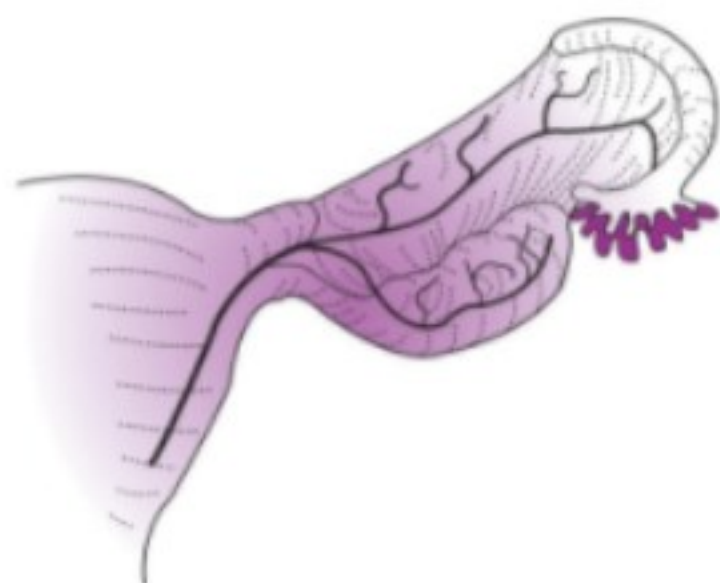
O músculo da tuba emerge através da abertura ou é extraído para compor uma forma de U.



A extremidade fimbriada fica intocável, enquanto a extremidade que conduz ao útero é desnudada da serosa. Isso geralmente pode ser feito sem danificar os vasos sanguíneos.

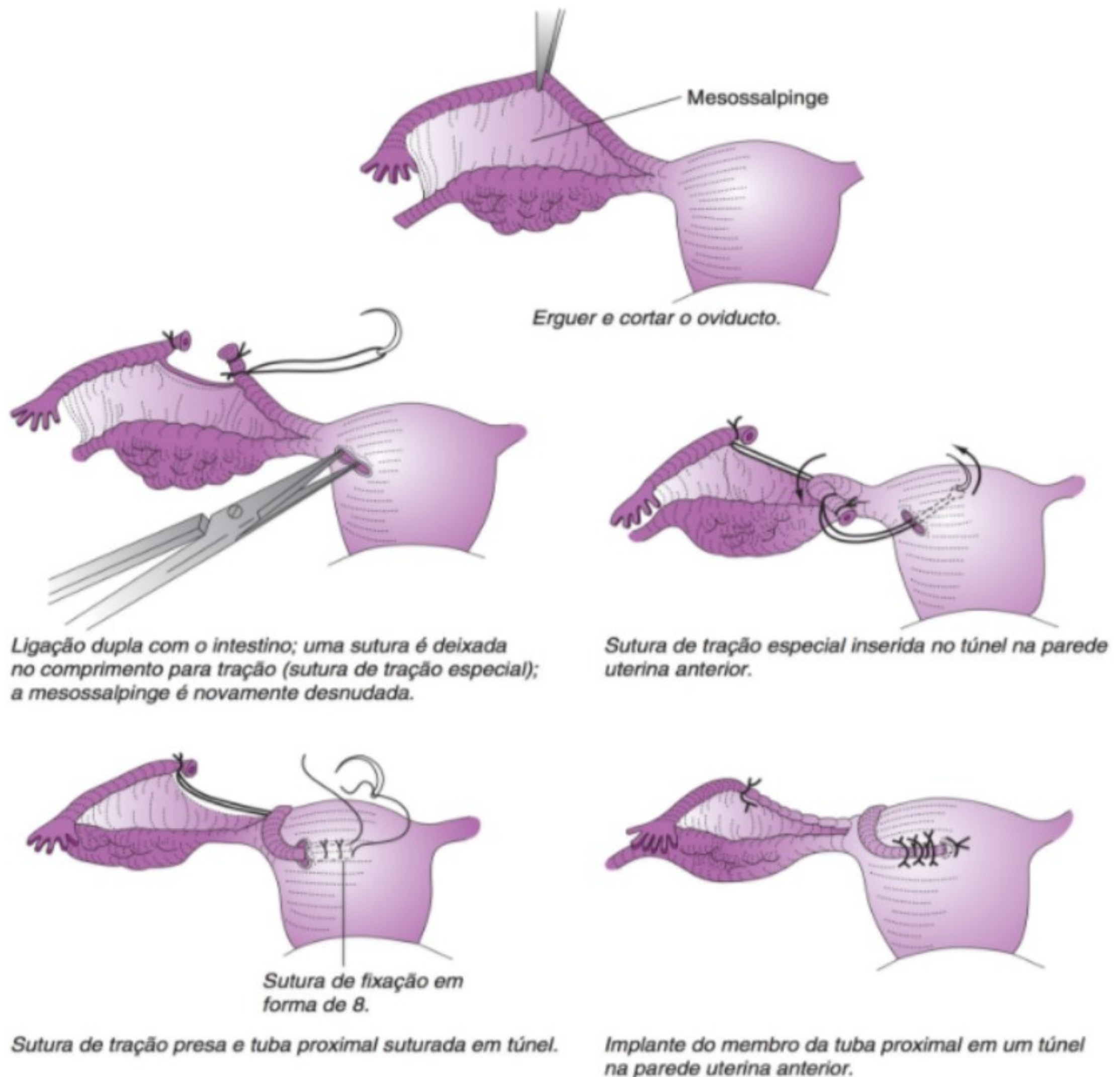


Cerca de 5 cm de músculo da tuba é extirpado; a extremidade é cauterizada automaticamente na serosa. A extremidade fimbriada e a abertura da serosa são fechadas e suturadas juntas.



O suprimento sanguíneo continua normalmente entre o ovário e o útero. A hidrossalpinge ou a adesão não foram observadas.

▲ **Figura 46-1** Técnica de Uchida de esterilização (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. New York, NY: Lange; 1983).



▲ **Figura 46-2** Técnica de Irving de esterilização (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. New York, NY: Lange; 1983).

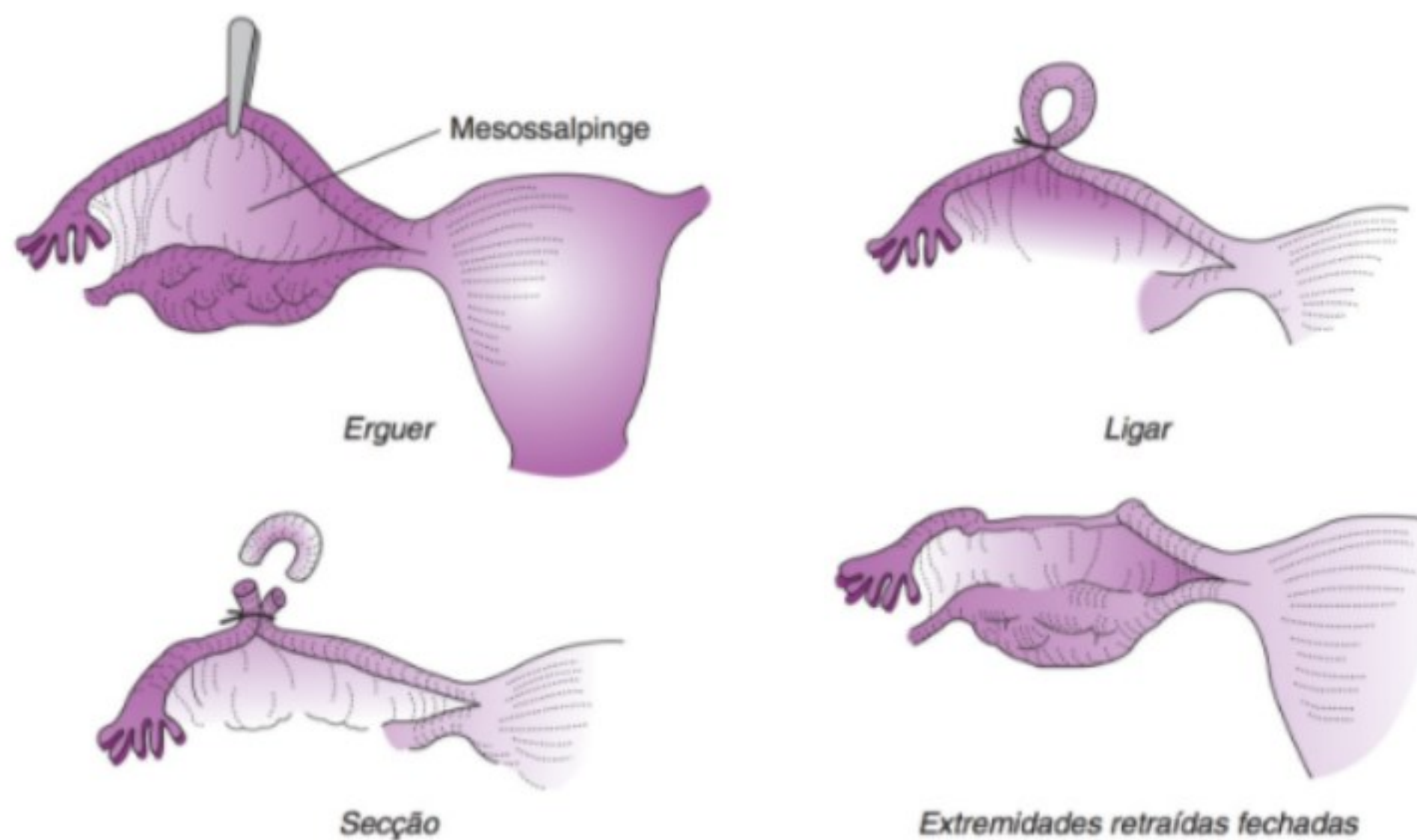
mais difícil do que a esterilização transabdominal e possui uma taxa de infecção alta. Contudo, pode haver menos desconforto no pós-operatório.

VASECTOMIA

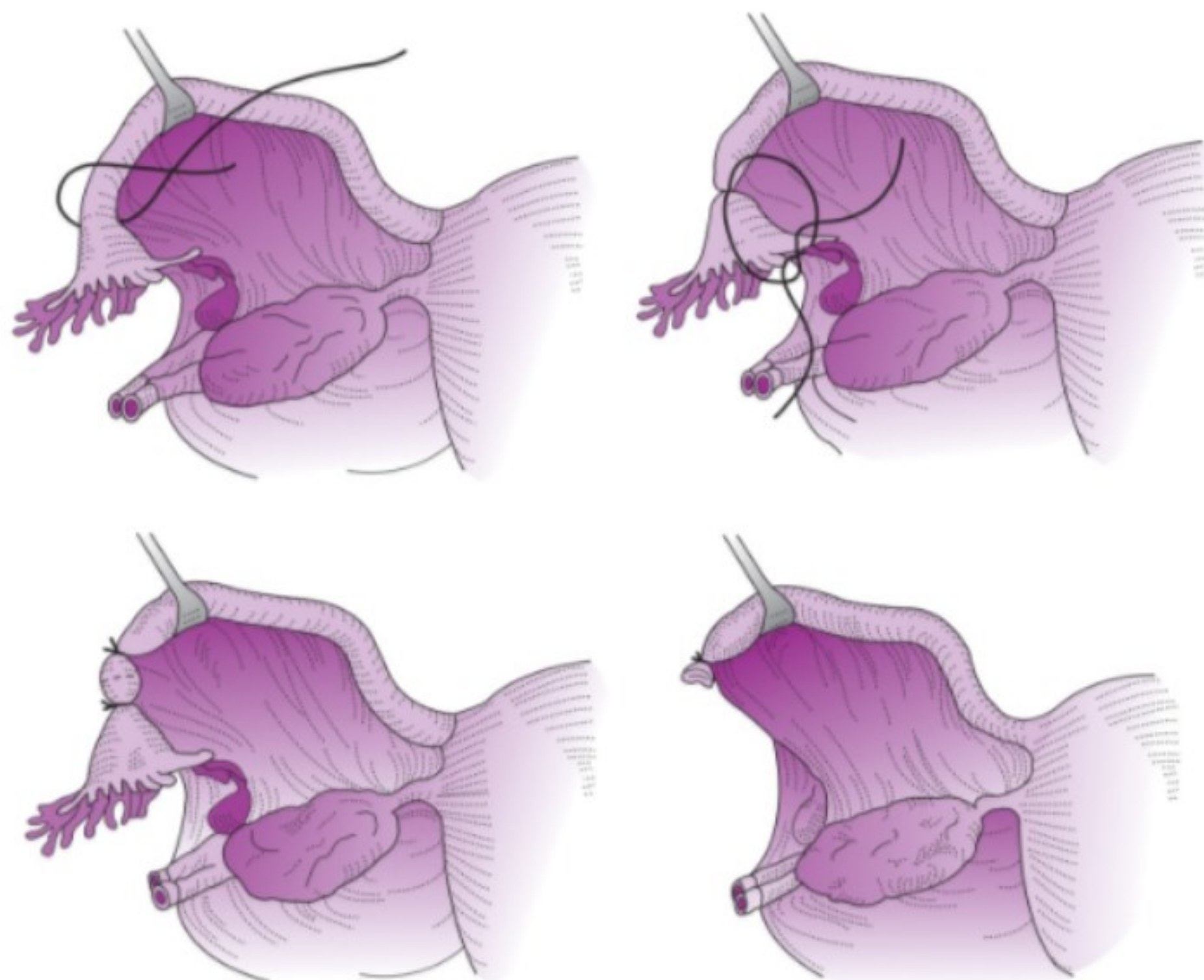
A vasectomia, ou oclusão de um vaso, é responsável por 9% das esterilizações nos EUA. A vasectomia parcial é geralmente feita com anestesia local via uma pequena incisão no aspecto exterior superior do escroto (Fig. 46-6). As suturas ou cliques

são colocados firmemente ao redor do vaso, demarcando um segmento de 1 a 1,5 cm, que é então excisado. As extremidades ligadas e fulguradas são dobradas de volta no saco escrotal e a incisão é fechada. O mesmo procedimento é executado no lado oposto. A técnica de não utilização de bisturi não requer incisão, porque um fórceps de dissecação afiado é usado para perfurar a pele e dissecar o vaso. O exame microscópico confirma a excisão do tecido do vaso.

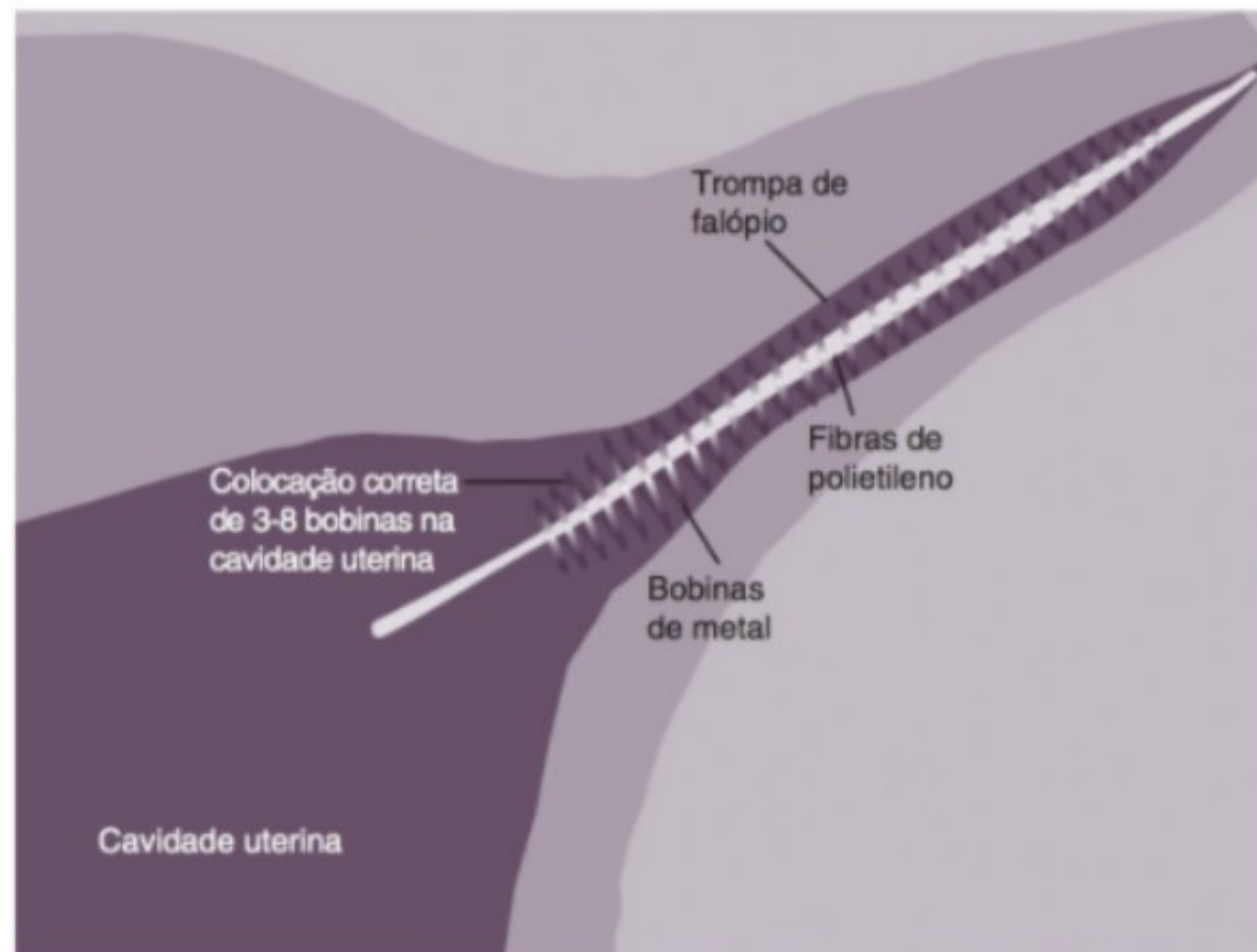
A vasectomia é tão efetiva quanto a laqueadura das trompas, com uma taxa de insucesso registrada inferior a 1%. Metade dos insucessos de vasectomia no estudo CREST ocorreu em três



▲ **Figura 46-3** Técnica de Pomeroy para a esterilização (Reproduzida, com permissão, de Benson RC. *Handbook of Obstetrics & Gynecology*. 8th ed. New York, NY: Lange; 1983).



▲ **Figura 46-4** Esterilização por fimbriectomia.



▲ **Figura 46-5** Colocação histeroscópica de microimplante (Reproduzida, com permissão, de Hurskainen R, Hovi SL, Gissler M, et al. Hysteroscopic tubal sterilization: Systematic review of the Essure system. *Fertil Steril* 2010;94:16-19).

meses do procedimento. Assim, a esterilidade é presumida apenas depois de as ejaculações estarem completamente livres de esperma após três meses e após a análise microscópica periódica.

As complicações são infrequentes, geralmente envolvendo leve sangramento, formação de hematoma, infecção cutânea e reações a suturas de anestésicos locais.

das condições ginecológicas, a necessidade por histerectomia tem declinado, com pequenas diminuições nas taxas entre os anos de 1997 e 2004. Atualmente, mais mulheres desejam evitar a cirurgia maior se existirem alternativas igualmente eficazes. Os comitês de regulação dos ginecologistas sustentam agora o uso da histerectomia como tratamento para condições refratárias ao manejo mais conservador.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Benefits and risks of sterilization. ACOG Practice Bulletin N°. 46-*Obstet Gynecol* 2003;102:647-658. PMID: 12962966.

Hurskainen R, Hovi S-L, Gissler M, et al. Hysteroscopic tubal sterilization: a systematic review of the Essure system. *Fertil Steril* 2010;94:16-19. PMID: 19409549.

Jamieson DJ, Costello C, Trussel J, et al. The risk of pregnancy after vasectomy. *Obstet Gynecol* 2004;103:848-850. PMID: 15121555.

Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, et al. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161-1168. PMID: 8623843.

Van Voorhis BJ. Comparison of tubal reversal procedures. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:641-649. PMID: 10949765.

HISTERECTOMIA

A histerectomia é uma remoção cirúrgica completa do útero. Ela é a cirurgia ginecológica mais comum e a segunda operação mais comum executada nos EUA, com mais de 600.000 histerectomias executadas entre os anos de 2003 e 2004. Com os avanços no tratamento clínico e nas cirurgias conservadoras

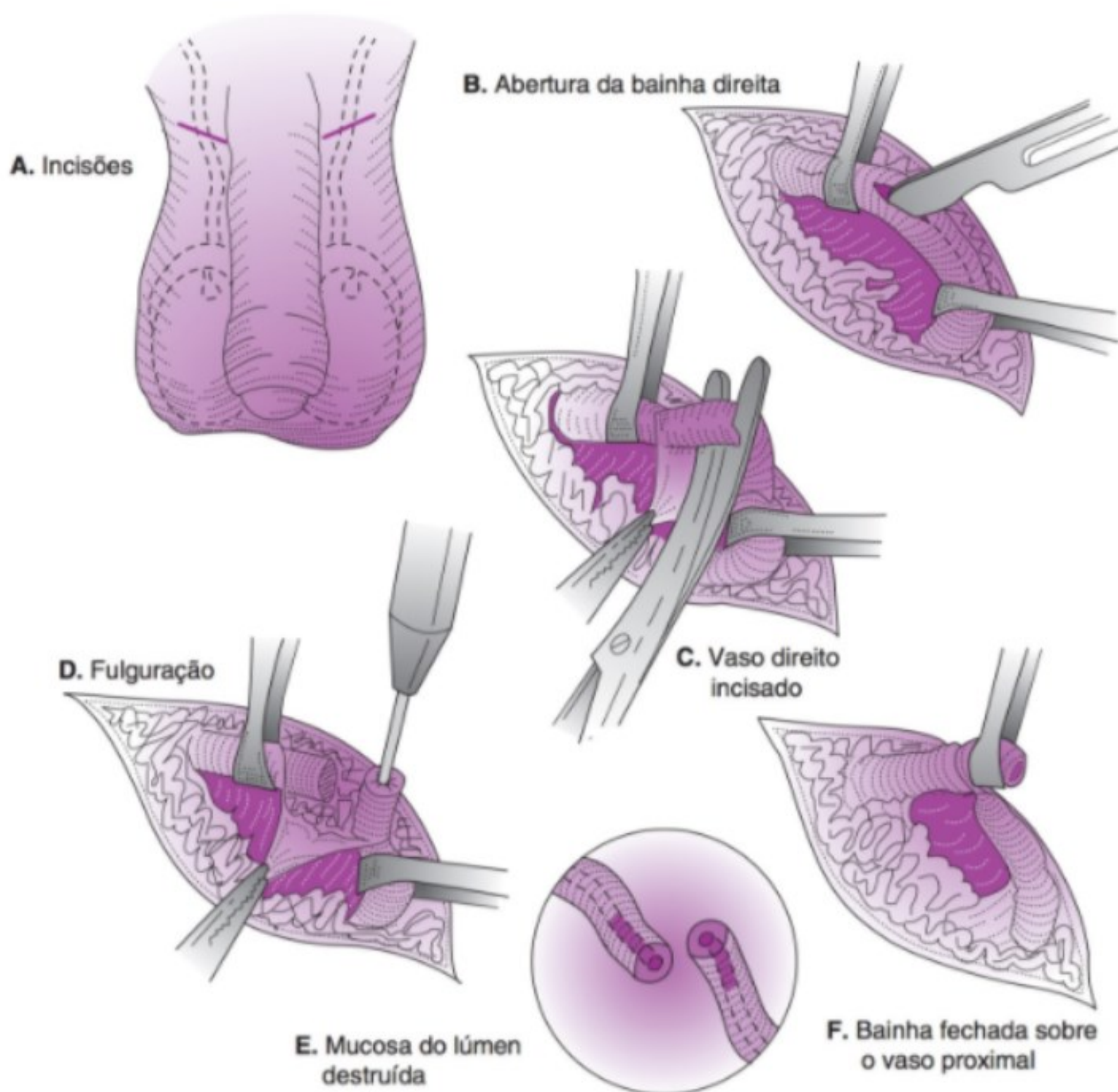
Indicações

As indicações para a histerectomia podem ser praticamente divididas naquelas para o tratamento do câncer ginecológico, condições ginecológicas benignas e complicações obstétricas. A histerectomia para o câncer do útero, ovário e cérvix é abordada nos Capítulos 47-50. A histerectomia para complicações obstétricas, incluindo sangramento excessivo e gestação molar, está tornando-se menos comum (ver Capítulo 21). As doenças e distúrbios benignos mais comuns (a indicação para mais de 90% das cirurgias) que autorizam a histerectomia são mostrados no Quadro 46-4.

Avaliação pré-operatória

A. Testes diagnósticos para a detecção do câncer oculto

Antes da histerectomia, todas as pacientes devem receber uma avaliação basal para detectar câncer oculto. Um esfregaço de Papanicolaou deve ser executado em três meses antes da operação e anormalidades devem ser acompanhadas com exame



▲ **Figura 46-6** Passos na vasectomia (Modificada, com permissão, a partir de um desenho feito por S. Taft. Reproduzida, com permissão, de Schmidt S. Vasectomy should not fail. *Contemp Surg* 1974;4:13).

colposcópico com biópsia e curetagem endocervical antes da cirurgia. A conização cervical é indicada antes da histerectomia caso (1) a colposcopia não conseguir demonstrar toda a junção escamocolumnar, em que os cânceres cervicais normalmente surgem; (2) as biópsias colposcopicamente orientadas revelam neoplasia intraepitelial cervical I ou menor, após um esfregaço de Papanicolaou para lesão intraepitelial escamosa de alto grau precedente; (3) caso a curetagem endocervical demonstrar células endocervicais atípicas; e (4) a biópsia revelar carcinoma de célula escamosa microinvasivo ou adenocarcinoma escamoso *in situ*. A conização cervical para o último cenário é executada para garantir que o câncer invasivo oculto não esteja presente. A análise por congelamento do tecido da conização cervical se correlaciona bem com a análise por lâmina (hematoxilina e eosina) "permanente" que afirma que, se a neoplasia intraepitelial com margens nítidas for encontrada, o cirurgião pode, com razoável certeza, executar uma histerectomia que irá incluir a totalidade do tumor.

A biópsia para a neoplasia endometrial também deve ser considerada em determinados cenários clínicos. Geralmente, qualquer mulher com mais de 35 anos de idade que apresenta sangramento uterino anormal deve se submeter à avaliação endometrial (biópsia endometrial com Pipelle, D&C ou histeroscopia com biópsias direcionadas) antes da histerectomia. Contudo, determinadas situações clínicas que produzem um efeito de estrogênio sem oposição sobre o endométrio justificam a avaliação endometrial pré-operatória em qualquer idade: a anovulação crônica e a oligomenorreia secundária, terapia por estrogênio sem oposição para menopausa e distúrbios ovarianos conhecidos associados com neoplasia endometrial (p. ex., síndrome do ovário policístico, tumores da célula da granulosa). Infelizmente, a análise por congelamento das curetagens endometriais não é nem prática nem precisa; assim, a histerectomia geralmente deve esperar pela histologia definitiva.

O câncer oculto pode também estar presente fora do trato genital. Todas as pacientes devem ter suas fezes pré-operatoriamente

Quadro 46-4 Doenças e distúrbios benignos para os quais a histerectomia pode ser executada

<p>Leiomiomas uterinos</p> <p>Sintomáticos (sangramento ou pressão pélvica anormais)</p> <p>Assintomáticos (apresentando-se como um grande útero obscurecendo a palpação dos anexos e ultrassonografia impraticável)</p> <p>Rápido crescimento do útero (suspeita de leiomiossarcoma)</p> <p>Falha do manejo conservador do sangramento ou dor uterina anormais</p>
Adenomiase sintomática refratária ao manejo médico
Endometriose sintomática refratária ao manejo clínico ou cirúrgico conservador
Prolapso do órgão pélvico sintomático
Dor pélvica crônica central e incapacitante refratária ao tratamento conservador em uma mulher com avaliação urológica e gastrointestinal normal
Tratamento definitivo da doença inflamatória pélvica grave se a terapia conservadora não for possível ou desejada pela paciente

verificadas para sangue oculto. Nas mulheres com 40 anos de idade ou mais, a mamografia é padrão.

B. Avaliação pré-operatória da pelve

Na mulher com um útero pequeno, móvel com anexos móveis, pouca avaliação diagnóstica além do exame bimanual é indicada. Contudo, a doença pélvica pode ter causado distúrbio dos planos teciduais normais que colocam em perigo os tratamentos urológico e gastrointestinal. As seguintes condições podem indicar a necessidade de uma avaliação mais extensa da pelve antes da histerectomia: (1) doença inflamatória pélvica, especialmente se repetida, crônica ou associada com o complexo tubo-ovariano; (2) endometriose; (3) adesões pélvicas devido a outras causas de inflamação pélvica (p. ex., apendicite, colecistite, cirurgia pélvica prévia); (4) dor pélvica crônica; (5) origem questionável de uma massa pélvica palpável e (6) suspeita clínica de câncer (p. ex., anexos palpáveis em uma mulher na pós-menopausa).

A avaliação diagnóstica adjunta pré-operatória mais comumente usada é a ultrassonografia pélvica, que tem vantagens sobre o exame de tomografia computadorizada (TC). A ultrassonografia é útil na detecção de massas na paciente difícil de examinar (p. ex., obesa) e na confirmação de uma massa pélvica detectada no exame bimanual.

A pielografia intravenosa (PIV) ou urografia por TC é útil na delimitação do curso dos ureteres ao longo da pelve especialmente no cenário de condições inflamatórias que poderiam distorcer ou obstruir os ureteres. Também, as pacientes com anomalias de desenvolvimento genital conhecidas devem fazer uma imagem pré-operatória para procurar por anomalias urológicas concomitantes.

A avaliação pré-histerectomia do colo (além do exame para sangue oculto nas fezes) é indicada em qualquer paciente com sintomas de doença retal. Na maioria dos casos, a retoscopia ou

retossigmoidoscopia flexível é suficiente. Em casos de inflamação pélvica grave, dor pélvica crônica ou suspeita de câncer, a colonoscopia completa ou enema baritado é indicado. O diagnóstico pré-operatório de doença intestinal irá ajudar na seleção da incisão. Se necessário, um cirurgião gastrointestinal pode estar presente durante a operação.

C. Preparação intestinal pré-operatória

A preparação intestinal pré-operatória não é requerida antes da histerectomia. Foi uma prática comum no passado usar uma preparação intestinal mecânica antes da histerectomia em pacientes nas quais a probabilidade de lesão intestinal é alta. Contudo, dados recentes na literatura colorretal têm refutado essas práticas. A preparação intestinal mecânica pré-operatória está associada com aumento do derrame de conteúdos intestinais durante a ressecção do colo eletiva e leva a uma taxa mais alta de vazamentos anastomóticos e infecções nas feridas em comparação com a preparação intestinal não mecânica.

D. Antibióticos profiláticos

A incidência de morbidade febril é de aproximadamente 14% nas pacientes que se submetem à histerectomia. Determinados fatores de risco estão associados com uma probabilidade mais alta de infecção no local operatório. Esses fatores incluem uma abordagem cirúrgica abdominal, perda sanguínea maior do que 750 mL e nenhum antibiótico pré-operatório. A ACOG também recomenda a administração de doses adicionais de antibióticos intraoperatórios durante as operações prolongadas, dadas em intervalos de 1 ou 2 meias-vidas do fármaco. Uma segunda dose de antibiótico profilático pode também ser administrada em casos cirúrgicos com perda sanguínea > 1.500 mL. As pacientes diagnosticadas com uma infecção vaginal durante a avaliação pré-operatória devem ser tratadas antes da cirurgia.

Deve-se escolher um antibiótico de espectro amplo que seja efetivo contra patógenos (mas não necessariamente todos) comuns que causem a infecção pélvica. O agente deve ter uma baixa incidência de toxicidade e efeitos colaterais e deve ser custo-efetivo e facilmente administrado. A dosagem adequada deve ser administrada 30 minutos antes da incisão para atingir níveis terapêuticos no tecido no local cirúrgico. Ele não deve ser um antibiótico reservado para a infecção séria. A ACOG recomenda cefazolina intravenosa (IV) (1-2 g IV), clindamicina (600 mg IV), mais gentamicina, (1,5 mg/kg IV) ou quinolona (400 mg IV) ou aztreonam (1 g IV) ou metronidazol (500 mg IV), mais gentamicina (1,5 mg/kg IV) ou quinolona (400 mg IV) antes da histerectomia vaginal ou abdominal.

E. Profilaxia para tromboembolismo

A histerectomia é um procedimento cirúrgico maior, carregando um risco moderado de tromboembolismo. Os riscos de trombose da veia da panturrilha, trombose da veia proximal e embolia pulmonar podem ser minimizados com o uso de meias de compressão graduadas no perioperatório e a deambulação precoce pós-operatoriamente. Os dispositivos de compressão sequencial também irão ajudar a prevenir a estase. Meias e dispositivos de

compressão devem ser usados antes da administração de anestesia para o efeito ideal. Para pacientes em alto risco de doença tromboembólica, uma dose de 5.000 U de heparina subcutânea é oferecida no pré-operatório e, então, a cada 8-12 horas no pós-operatório enquanto a paciente está internada. Os fatores de risco incluem malignidade, obesidade, radioterapia prévia, imobilização, uso de estrogênio, anestesia prolongada, cirurgia radical, história de tromboembolismo, síndrome nefrótica, HIV e história pessoal ou familiar de hipercoagulabilidade (trombofilia herdada). A heparina de baixo peso molecular também pode ser usada no pós-operatório.

F. Componentes sanguíneos

Não é necessário fazer no pré-operatório uma prova cruzada de todas as pacientes que se submetem à histerectomia. As mulheres que não correm risco particular de necessidade de transfusão durante a histerectomia devem pelo menos ter tipagem sanguínea e rastreamento de anticorpos antes da cirurgia. As pacientes que se submetem à histerectomia periparto ou histerectomia para cânceres ginecológicos têm maior probabilidade de precisar de transfusão sanguínea. As pacientes que se submetem à histerectomia eletiva têm maior probabilidade de precisar de transfusão se o hematócrito inicial for baixo (30%), se elas tiverem doença inflamatória pélvica ou abscesso ou adesões pélvicas ou se a colporrafia for executada no momento da histerectomia vaginal.

G. Informação consentida

Muitas mulheres desejam, e a maior parte dos planos de saúde requer, uma segunda opinião antes de programar uma histerectomia eletiva. A paciente deve entender o diagnóstico e estar ciente das terapias alternativas (opções clínicas ou cirúrgicas conservadoras) e dos riscos e benefícios da operação. Os riscos comuns da cirurgia como infecção da ferida, celulite da cúpula e perda sanguínea são geralmente explicados durante o aconselhamento pré-operatório. A atual disposição médico-legal impõe a discussão das complicações incomuns, incluindo a possibilidade de completar uma operação vaginal ou laparoscópica via rota abdominal e os riscos de doenças virais após a transmissão, infecção pós-operatória grave (incluindo abscesso anexial) e prolapso da cúpula vaginal.

► Técnica

A. Histerectomia vaginal *versus* abdominal

A rota da histerectomia é escolhida de acordo com as seguintes orientações:

1. Anatomia pélvica — A candidata ideal para a histerectomia

2. Tamanho uterino — A maioria dos ginecologistas irá realizar a histerectomia vaginal em um útero equivalente ao tamanho de um útero com 12 semanas de gestação ou menor ou com peso uterino menor que 280 g. Cirurgiões mais experientes têm removido com sucesso úteros de até 1.200 g vaginalmente usando técnicas bivalve e de fragmentação.

3. Anexos — Em pacientes com sintomas de achados pélvicos sugerindo doenças dos anexos que podem indicar anexectomia, a via abdominal para a histerectomia é a preferida. Além disso, a maioria dos cirurgiões oferece às pacientes a opção da remoção profilática dos ovários, após os 45 anos de idade, para diminuir o risco de câncer ovariano, apesar da falta de evidências para a sustentação disso. Tais pacientes podem ainda se submeter à cirurgia vaginal ou à histerectomia vaginal assistida por laparoscopia se forem boas candidatas para essas técnicas.

4. Trato gastrointestinal — Em especial nas pacientes idosas ou naquelas com história significativa de queixas gastrointestinais, a abordagem abdominal oferece oportunidade para exame completo do intestino.

5. Distúrbios urológicos — A incontinência urinária por estresse sintomática ou em potencial pode ser tratada vaginal (*sling* suburetral) ou abdominalmente (uretropexia retropúbica; ver Capítulo 42). A via da histerectomia deve depender do tamanho do útero e não do procedimento cirúrgico planejado para a incontinência.

6. Prolapso do órgão pélvico — O prolapso do órgão pélvico pode ser tratado via abordagem vaginal, laparoscópica, robótica ou abdominal e a escolha da rota é com frequência dependente do cirurgião (ver Capítulo 42).

7. Distúrbios médicos — Em pacientes com doença cardíaca ou pulmonar significativa, a abordagem vaginal ou laparoscópica é preferível, quando possível, devido a baixa incidência de complicações pulmonares pós-operatórias e à deambulação precoce.

8. Cirurgia prévia — A maioria dos cirurgiões está inclinada a executar uma histerectomia vaginal em pacientes com laqueadura prévia das trompas ou cesariana. A cirurgia poderia ser mais problemática em pacientes com história de partos por cesariana múltiplos ou complicações (p. ex., endometriose pós-parto) ou com prováveis adesões abdominais de uma laparotomia prévia. A histerectomia vaginal assistida por laparoscopia pode ser usada nessas situações.

As orientações precedentes podem ser certamente ajustadas à paciente individual, com base na experiência e capacidades do cirurgião. Um exame realizado, pelo médico sob anestesia no primeiro atendimento da paciente, pode ajudar a decidir a

informadas de que a operação pode ser concluída pela via abdominal se surgirem dificuldades.

B. Histerectomia abdominal

A técnica de histerectomia abdominal varia de acordo com a indicação para a cirurgia, o tamanho e o local das estruturas vitais, incluindo os ureteres (que podem estar distorcidos) e a anatomia pélvica. Uma abordagem padronizada, bem-organizada em relação à histerectomia abdominal é essencial para evitar a lesão incidental. Variações são feitas quando necessárias, sempre dentro de um plano cirúrgico organizado.

A anestesia de escolha normalmente inclui intubação endotraqueal geral, um agente de inalação e um analgésico. As histerectomias são de tal duração e risco que o uso de uma máscara isolada é imprudente. Nas pacientes com comprometimento pulmonar, a anestesia raquidiana ou epidural pode ser usada.

A esterilização do abdome e vagina é feita, e uma sonda vesical é colocada de modo que o anestesista possa monitorar a produção de urina no intraoperatório. A escolha da incisão é baseada na doença suspeita, cirurgias/incisões prévias, preferência da paciente e tamanho uterino; em geral, uma incisão na linha média estendendo-se a partir de dois dedos acima da sínfise pélvica para o umbigo oferece a maior exposição. Uma modificação da incisão transversa baixa, para melhorar a exposição, é o procedimento de separação muscular de Maynard ou a separação de Cherney do músculo reto de sua inserção na sínfise pélvica. Para uma histerectomia não complicada com um útero pequeno, uma incisão de Pfannenstiel é geralmente suficiente.

O cirurgião e os auxiliares devem remover o excesso de talco de suas luvas antes de fazer a incisão de modo a prevenir a reação do tecido granulomatoso na ferida. Uma vez que a incisão está completa, o líquido peritoneal pode ser aspirado se existir a possibilidade de câncer ginecológico. Os órgãos pélvicos são inspecionados e a parte superior do abdome é palpada de maneira sistemática: flanco direito, hemidiafragma direito, fígado, vesícula biliar, pâncreas, estômago (avaliando a posição da sonda nasogástrica de demora, se presente) e baço e hemidiafragma direito (gentilmente, devido ao risco de trauma ao baço), flanco esquerdo, linfonodos para-aórticos e omento. A manipulação intestinal excessiva deve ser evitada para diminuir a gravidade do íleo adinâmico; no mínimo, o apêndice e o ceco devem ser inspecionados bem como a porção terminal do íleo. As pacientes com mais idade e aquelas com queixas gastrintestinais poderiam se beneficiar da palpação e inspeção cuidadosa do intestino do reto ao ligamento de Treitz. Se desejado, a ferida pode ser protegida com toalhas umedecidas, um afastador de autostático pode ser colocado e o intestino pode ser envolvido na parte superior do abdome.

A histerectomia extrafascial clássica executada por Richardson permanece a base da técnica cirúrgica na histerectomia abdominal. A escolha da sutura e da agulha é feita de acordo com a experiência e preferência do cirurgião; suturas absorvíveis 2-0, 0 ou 1 em agulhas pontiagudas meio curva são escolhas padrão. O útero é agarrado pelo fundo com uma pinça de dente duplo Massachusetts ou nos cornos com pinças de Ochsner ou

de Kocher. O ligamento redondo é pinçado proximal ao útero; em sua porção média, é ligado por sutura e o fio é marcado com uma pequena pinça hemostática. O ligamento redondo é dividido a cerca de 0,5 cm proximal à sutura, abrindo, assim, o ligamento largo em seu ápice. O peritônio uterino anterior pode ser incisado na junção vesicouterina em preparação para o avanço da bexiga. Apenas o peritônio deve ser incisado; o tecido areolar potencialmente vascular deve ser evitado. Quando esse procedimento é repetido no lado contralateral, as folhas anteriores do ligamento largo são abertas; os vasos uterinos se tornam pela primeira vez aparentes. A atenção é, então, direcionada para a folha posterior do ligamento largo.

A folha posterior do ligamento largo é, então, incisada começando no ligamento redondo ligado. A extensão da incisão é determinada pela decisão de preservar ou remover os anexos. Se os anexos forem removidos, o peritônio é incisado em paralelo com o ligamento infundibulopélvico na parede lateral pélvica; o tecido areolar frouxo é dissecado medial à artéria ilíaca interna (hipogástrica), que é, na maioria das vezes, de 0,5 cm de espessura com um pulso visualmente apreciável (e certamente palpável). A dissecação irá revelar uma área clara de peritônio sob o ligamento infundibulopélvico; abaixo dessa área, a uma distância variável, situa-se o ureter sobre essa folha medial de peritônio.

A proximidade dos ureteres ao útero torna importante a identificação ureteral. Enquanto o ureter está geralmente a 4-6 cm de profundidade do ligamento infundibulopélvico na margem lateral do útero, ela está a apenas 0,5-2 cm abaixo desse feixe vascular no nível da cavidade pélvica. A observação do ureter por meio do peritônio ou a palpação de um "estalado" do ureter deve servir apenas para guiar a dissecação e não deve ser um substituto para a identificação de todo o ureter ao longo do seu curso pélvico. O ureter tolera bem a dissecação cuidadosa contanto que a sua adventícia que carrega sangue não seja desnudada. O ureter pode sempre ser encontrado e a dissecação pode ser iniciada na cavidade pélvica, onde o ureter passa sobre a bifurcação da artéria ilíaca. A lesão ureteral mais séria é a injúria não reconhecida. As lesões ureterais mais comuns durante a histerectomia ocorrem durante a ligadura do ligamento infundibulopélvico, pinçamento e sutura do complexo ligamentar cardinal-uterossacro, a colocação das suturas no ângulo vaginal, ligadura do ligamento vesicouterino, ligadura da artéria hipogástrica, como uma medida adjunta para diminuir a perda sanguínea operatória e reperitonealização do soalho pélvico.

Uma vez que o curso dos ureteres seja bem estabelecido, o componente anexial da operação é concluído. Se os anexos forem removidos, o ligamento infundibulopélvico é pinçado, dividido e ligado duplamente. O ligamento pode, então, ser novamente ligado adjacente ao útero para evitar a volta do sangramento; o ligamento infundibulopélvico é dividido e o peritônio é incisado atrás do fundo uterino, sempre consciente da proximidade do ureter. Se os anexos devem ser preservados, um buraco é feito na porção avascular do folheto posterior do ligamento largo superior ao ureter. O ligamento uterovariano e a trompa uterina são duplamente pinçados, divididos e ligados,

tomando cuidado para evitar a incorporação do tecido ovariano à ligadura.

A incisão peritoneal pode ser estendida posteriormente ao redor do útero entre as porções mediais dos ligamentos uterossacrais. Se a incisão do folheto posterior do ligamento largo é estendida sobre os ligamentos uterossacro, há sangramento significativo lateral à inserção do ligamento no útero. As vantagens de realizar uma incisão entre os ligamentos uterossacros incluem a clara identificação do reto e sua separação do útero, facilidade de sutura da cúpula vaginal e melhora da mobilidade do peritônio para permitir a reperitonealização sob menor tensão.

A bexiga é afastada descendo do segmento uterino antes do pinçamento dos vasos uterinos. Os cirurgiões em treinamento têm mais dificuldade com o afastamento da bexiga do que outros passos da histerectomia abdominal. A principal dificuldade na mobilização da bexiga é a falha em identificar o plano de clivagem entre a bexiga e o útero. Na junção da bexiga com o segmento uterino inferior, uma rafe média está variavelmente presente; ela está normalmente a 1 cm de distância da banda longitudinal do tecido conectivo espesso. A rafe é dividida na porção média e o tecido fibroareolar avascular frouxo é observado imediatamente entre a cérvix e a bexiga. O útero é retraído posterior e superiormente, aproximadamente, em um ângulo de cerca de 30° ao eixo longo da vagina. O ponto médio da incisão peritoneal do retalho da bexiga é gentilmente erguido com o fórceps; o plano avascular dos espaços areolares vesicovaginal e vesicocervical é contínuo uma vez que a rafe média é dividida. Tesoura Metzenbaum deve ser apontada para o útero e a dissecação cortante revela uma fásia pubocervical branca reluzente sobrepondo a cérvix. Feita de maneira adequada, a dissecação ocorre sem derramamento de sangue e o plano é reconhecido pela facilidade com a qual a bexiga se separa da cérvix. O espaço vesicouterino é dissecado 2 cm além do fundo de saco vaginal anterior. Deve-se ter cuidado em qualquer dissecação lateral, porque os ligamentos vesicouterinos ("pilares da bexiga") podem sangrar devido às veias paracervical e paravaginal presentes lateralmente.

Os vasos uterinos podem ser esqueletizados pela separação do tecido conectivo areolar frouxo dos vasos. O curso intraligamentar do ureter é novamente verificado; ele está normalmente de 2-3 cm infero-lateral à inserção dos vasos uterinos no útero. Os vasos uterinos são pinçados com uma pinça de pressão curva (p. ex., pinça de Heaney, Zeppelin ou de Ballantine curvada). O pinçamento duplo pode ser usado para vasos maiores. Não é necessário colocar outra pinça na porção uterina do pedículo para prevenir o sangramento retrógrado, se as artérias uterinas dos dois lados do útero forem pinçadas antes de o pedículo ser incisado. A pinça é aplicada no nível do orifício interno, com a ponta da pinça em um ângulo reto com o eixo longo da cérvix; a tentativa de pinçar toda a cérvix e "deslizar para fora" arrastando o tecido paracervical para dentro do pedículo deve ser evitada de modo a minimizar o risco de o pedículo sair da pinça. Os vasos uterinos são ligados por sutura na ponta da pinça. Ocasionalmente, uma segunda aplicação da pinça curvada é necessária para completar a ligadura dos vasos uterinos.

Depois disso, o ligamento cardinal é avaliado. Em algumas ocasiões, a aplicação única de uma pinça reta (pinça de Ochsner, Kocher ou Ballantine) irá incluir o ligamento cardinal ao nível de sua inserção na borda lateral da cérvix e parte superior da vagina. Contudo, com uma cérvix alongada, múltiplos pedículos precisam ser seccionados antes que a parte superior da vagina seja encontrada. Um bisturi longo é, muitas vezes, útil na divisão do ligamento cardinal adjacente ao útero, deixando um pedículo maior, que tem menor probabilidade de sair da sutura do que aquele remanescente, após o corte com tesouras junto à pinça. Os ligamentos uterossacrais são pinçados em sua inserção na cérvix inferior, divididos em sua inserção e ligados. De maneira alternativa, eles podem ser incisados transversalmente com grandes tesouras Mayo enquanto a vagina é penetrada de modo póstero-lateral. Se a divisão e ligação da sutura dos dois pedículos do complexo do ligamento cardinal-uterossacral não conseguir entrar na vagina, a abordagem mais segura é penetrar na vagina com o bisturi na linha média, anterior ou posteriormente, na confluência da vagina com a cérvix. Uma vez penetrada, a cérvix é circunferencialmente incisada com pinças de Ochsner mais longas usadas para controlar sangramentos pontuais e elevar a cúpula vaginal. A cúpula vaginal pode também ser pinçada com uma pinça curva (de Heaney ou Zeppelin) dos dois lados abaixo da cérvix e amputada com tesouras de Jorgenson. A cérvix é inspecionada para garantir a excisão completa. Se a cérvix for amputada sem pinçamento da vagina, as suturas são colocadas em cada ângulo vaginal lateral para ligar pequenos vasos paravaginais de curso ascendente através dos tecidos paravaginais e para fornecer suporte à cúpula vaginal. A sutura é iniciada dentro da vagina 1 cm a partir da borda superior; então, incorpora os ligamentos cardinal e uterossacral e finalmente atravessa novamente a vagina para terminar dentro da vagina. A sutura é então marcada e o procedimento é repetido no lado contralateral.

O manejo cirúrgico da cúpula é individualizado. No caso da inflamação pélvica acentuada e gotejamento persistente, a cúpula pode ser deixada aberta para permitir a drenagem retroperitoneal ou permitir o egresso de um sistema de dreno fechado. Na maioria dos casos, o fechamento da cúpula pode reduzir o tecido de granulação e possivelmente minimizar a ascensão de bactérias da vagina. A cúpula pode ser fechada com suturas em oito interrompidas ou uma sutura contínua dupla; os pontos-chave com os dois fechamentos são inversão dos cortes sagitais na vagina e hemostasia. Se o ápice da vagina for pinçado antes da amputação da cérvix, a cúpula é fechada com uma sutura de Heaney colocada na ponta de cada pinça ou com uma sutura contínua sobre cada pinça. Se um defeito permanecer no meio da cúpula, ela (a cúpula) pode ser reparada com suturas em oito interrompidas.

A pelve é irrigada e a hemostasia é verificada de uma maneira sistemática a partir do pedículo lateral para o pedículo do ligamento redondo ipsilateral para a cúpula e no outro lado. Pequenos vasos sangrando devem ser ligados para minimizar o risco de formação de hematoma retroperitoneal, que pode expandir ou ficar infectado. Para o gotejamento difuso, agentes hemostáticos como pó de trombina ou esponjas absorvíveis trombostáticas podem ser úteis. Não existe vantagem em

fechar o peritônio parietal. Os ovários remanescentes podem ser suspensos para minimizar o risco de torção e aderência à cúpula vaginal. O ligamento tubo-ovariano pode ser convenientemente inserido ao coto do ligamento redondo para suspender os ovários acima da pelve sem colocar o ligamento infundibulopélvico sob tensão.

O apêndice anormal deve ser removido. Em casos de histerectomia por endometriose, apendicectomia irá revelar focos endometrióticos microscópicos em 3% dos casos.

C. Histerectomia supracervical

A histerectomia supracervical/subtotal, ou remoção do corpo uterino sem a cérvix, compôs até 95% das histerectomias antes da década de 1940. Apesar da introdução do esfregaço cervical de Papanicolaou, preocupações sobre as mudanças neoplásicas que ocorrem na cérvix remanescente tornaram a histerectomia abdominal total (HAT) a principal abordagem à cirurgia da década de 1950 em diante. Vários estudos têm abordado o debate sobre qual abordagem leva à diminuição da morbidade. Os defensores da histerectomia supracervical acreditam que há menos dano à inervação simpática e parassimpática que pode ocorrer com a dissecação paracervical. Assim, a função vesical e o orgasmo têm menor probabilidade de serem afetados com a histerectomia supracervical. Contudo, dois ensaios controlados randomizados avaliando o resultado psicossocial e a função sexual resultante não descobriram diferenças entre os dois grupos. Uma meta-análise não conseguiu detectar uma diferença significativa em incontinência de urgência e por esforço após a histerectomia supracervical *versus* a total. Outro ensaio controlado, duplo-cego, randomizado, não mostrou uma diferença estatisticamente significativa na função vesical, intestinal e sexual entre mulheres que se submeteram à histerectomia total *versus* a supracervical. Propôs-se também que, deixando a cérvix, o prolapso da cúpula e o encurtamento vaginal poderiam ser evitados. Ainda, um estudo recente executado em cadáveres encontrou igual resistência às forças aplicadas no ápice vaginal após a histerectomia supracervical e total.

Aqueles em benefício da HAT sugerem que ela diminui o risco de câncer cervical, especialmente nas mulheres que podem não acompanhar com esfregaços de Papanicolaou de rotina. Na verdade, uma condição maligna ou pré-maligna da cérvix ou corpo uterino é uma contraindicação absoluta para uma histerectomia supracervical. Ela também elimina o pequeno risco de sangramento cíclico (6,8%) que pode ocorrer após a histerectomia supracervical se um endométrio residual for deixado para trás.

A histerectomia supracervical não diminui a duração da cirurgia, a perda sanguínea e a morbidade febril. As atuais indicações para histerectomia supracervical incluem dificuldade em dissecar a cérvix, anatomia distorcida secundária à doença inflamatória pélvica ou endometriose e condição clínica limitante.

Após a ligadura dos vasos uterinos, o fundo uterino pode ser amputado a partir da cérvix; o nível da amputação deve ser abaixo do orifício cervical interno para evitar o sangramento uterino pós-operatório dos resquícios endometriais. O canal endocervical pode ser ressecado ou removido para evitar um

sangramento cíclico posterior. O coto cervical é fechado com suturas em forma de oito.

D. Histerectomia vaginal

As histerectomias vaginais são executadas com anestesia geral ou regional. Após a administração do anestésico, um exame bimanual é imperioso antes de iniciar a cirurgia. O períneo é raspado ou aparado quando necessário e uma lavagem de esterilização é executada. A paciente é colocada em uma posição de litotomia baixa e coberta; o cirurgião deve participar do posicionamento adequado da paciente, porque a flexão excessiva dos quadris pode alongar o nervo ciático e comprimir o nervo femoral e a extensão extensiva do joelho pode colocar em perigo os nervos peroneais. Todas as proeminências ósseas e tecidos moles em contato com os estribos da perna devem ser cuidadosamente acolhoados.

A bexiga urinária pode ser drenada por cateter, mas esse passo é opcional. A cérvix é agarrada com uma pinça. À medida que o cirurgião exerce uma gentil tração descendente na cérvix, dois auxiliares mantêm a exposição com afastadores vaginais laterais e protegem a bexiga com um afastador de Heaney anterior. Se desejada, a junção da vagina e da cérvix pode ser injetada com solução de epinefrina 1:1.000 a 1%, para minimizar a perda sanguínea durante a incisão da cérvix. Começando de modo posterior para minimizar o obscurecimento do campo com sangue, o cirurgião circunferencialmente incisa a cérvix até o nível da fásia pubovesicocervical. A tração gentil com o afastador da bexiga e a tração descendente da cérvix irá permitir a exposição das fibras da fásia entre a bexiga e a cérvix, que são incisadas. Quando a bexiga é avançada para fora da cérvix, a atenção é voltada para a inserção posterior da cérvix. Enquanto o auxiliar puxa o útero para cima, a mucosa vaginal posterior é tensionada para longe da cérvix. Com a paciente na posição de Trendelenburg para permitir o maior esvaziamento possível do fundo de saco posterior, o fundo de saco posterior é incisado com uma manobra simples das tesouras. Um afastador é colocado dentro da abertura, expondo os ligamentos uterossacrais. Os ligamentos uterossacrais são agarrados com pinças de Heaney, assegurando-se que o peritônio posterior ao ligamento está dentro da pinça. O ligamento é cortado e ligado com sutura absorvível 2-0 ou 0 e reparado com uma pinça para manipulação posterior da cúpula.

O ligamento cardinal pode ser o próximo a ser pinçado se a bexiga estiver seguramente afastada; igualmente, os vasos uterinos são incluídos na próxima aplicação das pinças Heaney. O fundo de saco anterior é penetrado por dissecação romba e afiada na prega vesicouterina anterior do peritônio. O afastador anterior é colocado dentro dessa abertura e a bexiga é gentilmente erguida para cima. O cirurgião agora pinça, incisa e liga pedículos nas porções remanescentes dos ligamentos largos bilateralmente, incorporando o tecido entre as folhas anterior e posterior do ligamento largo. O ligamento redondo, o ligamento uterovariano e a tuba uterina são excisados a partir do útero e incorporados nesses pedículos e o útero é removido do campo. Um útero maior pode requerer manipulação especial para a retirada por meio do introito vaginal (p. ex., dividir o útero na linha média,

fragmentação do útero em múltiplos segmentos extraíveis ou miomectomia). Raramente, no evento de um introito estreito, uma episiotomia pode ser feita para facilitar a liberação do útero. A sutura final sobre o ligamento uterovariano é marcada para permitir a inspeção cuidadosa das tubas e dos ovários. Se houver suspeita de doença ovariana ou se a ooforectomia profilática for planejada, uma pinça é colocada acima do ovário e a tuba uterina no ligamento infundibulopélvico para ligadura da sutura, enquanto a tração é colocada na última sutura de suporte. A totalidade do ovário deve ser removida, porque um resquício ovariano pode se tornar cístico e produzir dor muitos anos após a histerectomia.

Uma vez que todos os pedículos são inspecionados e considerados hemostáticos, alguns cirurgiões defendem o fechamento do peritônio com uma sutura absorvível 2-0 contínua, incorporando os pedículos dos ligamentos cardinal e uterossacral para suporte da cúpula vaginal. As suturas de ângulo vaginal lateral são colocadas a partir da mucosa vaginal na posição do relógio de 2 h, dentro da cúpula vaginal e incluindo a mucosa e o pedículo uterossacral; então, fora por meio da cúpula para a posição do relógio de 4 h. Se a colpografia anterior ou posterior for planejada, a operação é concluída antes do fechamento completo da cúpula. A cúpula pode ser fechada de maneira horizontal ou vertical, agarrando a totalidade da espessura vaginal, com uma sutura absorvível 0 com interrupções ou uma sutura contínua simples. Um pequeno ensaio controlado randomizado mostrou melhora na preservação do comprimento vaginal com o fechamento vertical. Os objetivos do fechamento são obliteração do espaço morto da cúpula no peritônio e aproximação dos cortes sagitais da vagina para permitir cicatrização e minimizar o tecido de granulação pós-operatória. As modificações da técnica recém descrita são feitas por praticamente todo cirurgião ginecológico, com base nos achados operatórios e na experiência. Alguns cirurgiões irão fechar o fundo de saco posterior, para prevenir o desenvolvimento de uma enterocele ou irão encurtar os ligamentos uterossacrais para suspender a cúpula vaginal. Assim como na histerectomia abdominal, a cúpula pode ser deixada aberta para promover a drenagem com uma sutura absorvível contínua 0 nos poros. Outra técnica de drenar o fechamento é inserção de um tubo-T acima da cúpula, que é associada com uma redução na morbidade febril pós-operatória.

Após a operação ser concluída, a vagina e o períneo são gentilmente limpos. Um cateter vesical de demora é inserido e um tampão vaginal pode ser colocado. A paciente retorna lentamente para a posição supina dorsal.

E. Histerectomia laparoscópica

A laparoscopia pode ser usada para ajudar na histerectomia vaginal por meio da liberação das adesões abdominais (histerectomia vaginal assistida por laparoscopia; HVAL) ou para liberar o útero em sua totalidade com remoção via vagina com assistência de manipuladores uterinos (i. e., V-care). A histerectomia supracervical também pode ser feita laparoscopicamente com fragmentação e remoção por culdotomia ou através do aumentado do portal do trocater. As vantagens da

histerectomia laparoscópica (HL) incluem diminuição da estada hospitalar, diminuição da analgesia pós-operatória e diminuição do período de convalescência. Pode haver uma taxa de complicação diminuída comparada com a HAT, mas não há diferença em relação à histerectomia vaginal. As vantagens da HL incluem a capacidade de inspecionar a cavidade peritoneal e os ovários. Os estudos apresentam dados conflitantes sobre se há um benefício da HL comparada com a histerectomia vaginal em respeito à estada hospitalar e perda sanguínea. Contudo, a abordagem laparoscópica requer um tempo operatório significativamente maior e um cirurgião bem treinado e experiente. Devido aos custos do equipamento endoscópico, a HL foi considerada mais dispendiosa apesar da estada hospitalar mais curta.

As complicações com a HL incluem hemorragia e dano aos tratos intestinal ou urinário. A conversão à histerectomia abdominal pode ocorrer, especialmente em casos com grandes leiomiomas obstruindo o acesso aos pedículos superiores.

► Cuidado pós-operatório da paciente que sofreu histerectomia

Os detalhes do cuidado pós-operatório são ditados pelas indicações do cirurgião e da condição médica geral da paciente. As orientações gerais incluem o seguinte:

1. Uma sonda de Foley é deixada no local por 24 horas, mas idealmente não mais que esse tempo, de modo a diminuir o risco de infecções ao trato urinário.
2. Antibióticos profiláticos pós-operatórios não são necessários a menos que haja preocupação para uma infecção subjacente diagnosticada no momento da cirurgia.
3. Hidratação, 2-3 litros/dia de solução eletrolítica balanceada, é administrada por via intravenosa, dependendo da perda sanguínea e da reposição intraoperatória.
4. Na primeira noite, pode-se beber um pouco de água seguido de líquidos incolores ou alimentação regular no dia seguinte, dependendo do apetite da paciente. A ausência de sons intestinais e flatulência não deve retardar o avanço da dieta.
5. Heparina profilática, dispositivo de compressão sequencial ou meias elásticas compressivas são usadas em pacientes de acordo com o risco de complicações tromboembólicas.
6. A deambulação é iniciada no primeiro dia pós-operatório.
7. A analgesia adequada é administrada de maneira parenteral. Uma vez que a paciente possa tolerar uma dieta regular, ela pode trocar para analgésicos orais.

► Complicações

As mortes perioperatórias podem ser devidas à parada cardíaca, oclusão coronária ou paralisia respiratória. As mortes pós-operatórias são geralmente o resultado de hemorragia, infecção, embolia pulmonar ou comorbidade associada. Um recente estudo

da morbidade de mais de 10.000 histerectomias descobriu a taxa de mortalidade menor que 0,1% com taxas iguais nos grupos abdominal, laparoscópico e vaginal. As taxas de mortalidade e as complicações clínicas aumentam com a idade para as duas histerectomias, vaginal e abdominal.

A bexiga pode ser lesionada em 1-2% de todas as histerectomias. As consequências são leves se a lesão estiver na cúpula da bexiga — que é geralmente o caso fora do trígono. A lesão ureteral ocorre em 0,7-1,7% das histerectomias abdominais e em 0-0,1% das histerectomias vaginais. O ponto essencial é reconhecer e corrigir as lesões urológicas, de maneira intraoperatória, evitando as sérias complicações pós-operatórias que ocorrem proveniente do extravasamento urinário.

O dano ao intestino ocorre em 0,2-0,5% de todas as histerectomias. A preparação intestinal mecânica pré-operatória não mostrou diminuir a morbidade após as ressecções intestinais; contudo, a preparação intestinal é preferida na histerectomia laparoscópica para ajudar com a descompressão intestinal. Lesões do intestino delgado, considerando ausência de obstrução, podem ser fechadas em uma camada simples ou camadas múltiplas dependendo da preferência do cirurgião. A lesão deve ser fechada perpendicular ao eixo longo do intestino. Se um fechamento por planos for usado, uma camada contínua ou interrompida de seda 3-0 ou suturas absorvíveis são usadas para reaproximar a mucosa seguida por sutura interrompida 2-0 absorvível ou de seda na serosa. A ressecção intestinal e anastomose podem ser requeridas para lesões maiores. Lesões do intestino grosso são reparadas de maneira semelhante às lesões do intestino delgado. A falta de uma preparação mecânica intestinal não é uma indicação para uma colostomia. Lesões maiores podem requerer ressecção intestinal e nova anastomose. Após o reparo, a pelve é abundantemente irrigada e o dreno é usado por alguns cirurgões.

A mais séria complicação pós-operatória é a hemorragia (0,2-2% das pacientes). O sangramento geralmente se origina nos ângulos vaginais laterais e é, na maioria dos casos, resolvido com uma nova sutura vaginal. Os componentes sanguíneos são repostos quando necessário.

A infecção permanece a complicação mais comum após a histerectomia. Mesmo com a técnica correta e a seleção cuidadosa da paciente, o cirurgião ginecológico pode ainda esperar uma taxa de morbidade febril pós-operatória de 10%. Uma temperatura pós-operatória de 38°C ou mais alta em duas determinações consecutivas com intervalo de 6 horas deve ser investigada por meio de: (1) anamnese cuidadosa da paciente para localização de sintomas (p. ex., tosse produtiva, dor no acesso venoso), (2) exame físico detalhado (incluindo exame pélvico para inspeção e palpação da cúpula) e (3) estudos laboratoriais adequados (p. ex., exame de urina, raio X do tórax, esfregaço do escarro com coloração de Gram, ou hematócrito completo). Os antibióticos são iniciados apenas se um foco de infecção for identificado ou altamente suspeitado. Antibióticos de espectro amplo cobrindo os patógenos esperados são prescritos; terapia única como penicilinas semissintéticas (p. ex., piperacilina) e cefalosporina (p. ex., cefoxitina) oferecem cobertura suficiente. Na presença de sepse, a terapia múltipla com cobertura abrangente (p. ex., penicilina ou aminoglicosídeo e

um agente anaeróbio como a clindamicina ou o metronidazol) deve ser prescrita.

A granulação da cúpula vaginal é parte do processo normal de cura e é visível no exame especular em mais da metade dos casos. A granulação raramente é problemática; a cauterização leve com nitrato de prata ou eletrocautério elimina prontamente o tecido de granulação na maioria dos casos. Muitas sugestões foram feitas sobre as maneiras de minimizar a granulação, incluindo manejo da cúpula (aberto *versus* fechado), escolha da sutura (*Catgut* simples *versus* cromado *versus* sintéticos mais recentes) e técnicas de drenagem. O mais importante denominador comum é a aproximação das bordas vaginais, que pode ser executada com qualquer uma das técnicas.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin N°. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* 2008;112:1419-1444. PMID: 19037054.

Candiani M, Izzu S, Bulfoni A, et al. Laparoscopic vs. vaginal hysterectomy for benign pathology. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(4):368.e1-7. PMID: 19136094.

Charoenkwan K, Phillipson G, Vutyanich T. Early *versus* delayed (traditional) oral fluids and food for reducing complications after major abdominal gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD004508. PMID: 17943817.

Cosson M, Lambaudie E, Boukerrou M, et al. Vaginal, laparoscopic, or abdominal hysterectomies for benign disorders: immediate and early postoperative complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:23-26. PMID: 115574137.

Flory N, Bissonnette F, Amsel RT, et al. The psychosocial outcomes of total and subtotal hysterectomy: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2006;3:483-491. PMID: 16681474.

Kovac SR. Transvaginal hysterectomy: rationale and surgical approach. *Obstet Gynecol* 2004;103:1321-1325. PMID: 15172872.

Kuppermann M, Summitt RL, Varner RE, et al. Sexual functioning after total compared with supracervical hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:1309-1318. PMID: 15932822.

Lethaby A, Ivanova V, Johnson NP. Total *versus* subtotal hysterectomy for benign gynaecological conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD004993. PMID: 16625620.

Mahajna A, Krausz M, Rosin D, et al. Bowel preparation is associated with spillage of bowel contents in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1626-1631. PMID: 15981063.

Makinen J, Johansson J, Thomas C, et al. Morbidity of 10.110 hysterectomies by type of approach. *Hum Reprod* 2001;16:1473-1478. PMID: 11425832.

Peipert JF, Weitzen S, Cruickshank C, et al. Risk factors for febrile morbidity after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2004;103:86-91. PMID: 14704250.

Rahn DD, Marker AC, Corton MM, et al. Does supracervical hysterectomy provide more support to the vaginal Apex than total abdominal hysterectomy? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:650.e1-4. PMID: 18060966.

Robert M, Soraisham A, Suve R. Postoperative urinary incontinence after total abdominal hysterectomy or supracervical hysterectomy: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:364.e1-5. PMID: 18199420.

Vassallo BJ, Culpepper C, Segal JL, et al. A randomized trial comparing methods of vaginal closure at vaginal hysterectomy and the effect on vaginal length. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1805-1808. PMID: 17132483.

Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, et al. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000-2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:34.e1-7. PMID: 17981254.

Wille-Jorgensen P, Guenaga KF, Matos D et al. Pré-operative mechanical bowel cleasing or not? An updated meta-analysis. *Colorectal Dis* 2005;7:304-310. PMID: 15932549.

Wu JM, Wechter ME, Geller EJ, et al. Hysterectomy rates in the United States. 2003. *Obstet Gynecol* 2007;110:1091-1095. PMID: 17989124.

Distúrbios pré-malignos e malignos da vulva e vagina

Amer Karam, MD

47

DOENÇA PRÉ-INVASIVA DA VULVA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Possivelmente 1-2% das mulheres jovens com displasia cervical tenham doença multifocal que tende a envolver o terço superior da vagina e da vulva, o períneo e as áreas perianais — essas superfícies surgem a partir de uma origem cloacogênica.
- ▶ Um espectro da doença pode ser encontrado surgindo a partir da displasia leve para o carcinoma *in situ*. O envolvimento pode não ser reconhecido sem uma inspeção cuidadosa com e sem o filtro de colposcopia verde. Clinicamente, a aparência da neoplasia intraepitelial vulvar pode ser bastante variável.
- ▶ As lesões normalmente são brancas e hiperkeratóticas, mas também podem parecer cinza, cor-de-rosa ou marrom.
- ▶ A colposcopia e a biópsia de qualquer lesão suspeita devem ser executadas e é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico.
- ▶ Um padrão vascular anormal é mais frequentemente associado com um grau maior de displasia, carcinoma *in situ* ou doença invasiva precoce.

Considerações gerais

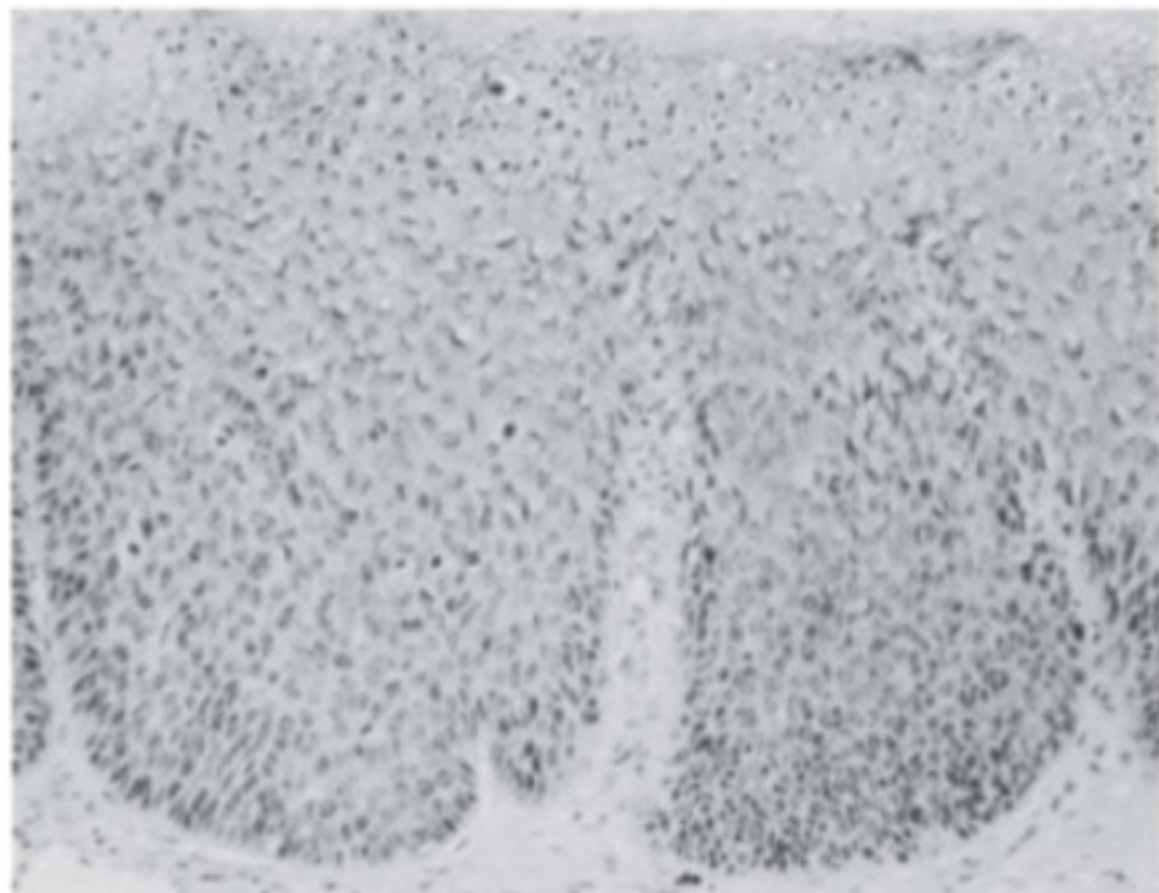
A pele da vulva é um componente do epitélio anogenital, estendendo-se da vagina distal para o períneo e a pele perianal. O epitélio do trato genital inferior é de origem cloacogênica comum. A neoplasia da pele vulvar está muitas vezes associada com focos múltiplos de displasia no trato genital inferior. Existe uma forte associação entre doenças sexualmente transmissíveis e neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), papilomavírus primariamente humano (HPV), mas também com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Aproximadamente 90% das lesões de NIV são positivas para o HPV; a NIV multicêntrica está primariamente

associada com alto risco oncogênico de subtipos de HPV como os tipos 16, 18 e 31, enquanto o condiloma vulvar e a NIV de grau baixo estão frequentemente associados com os subtipos 6 e 11 de HPV de baixo risco. Outros fatores de risco incluem tabagismo e outros pré-cânceres ou cânceres genitais. A NIV também pode ser classificada em etiologias virais e não virais. As mulheres mais jovens são mais comumente afetadas pela NIV viral do que as mulheres mais velhas e também têm maior probabilidade de exibir doença multifocal. A incidência de NIV aumentou durante a década passada devido ao aumento na incidência de infecções por HPV nas mulheres jovens. A incidência de carcinoma vulvar tem igualmente aumentado, mas a uma taxa relativamente mais lenta. O risco a longo prazo de transformação maligna da NIV III tratada tem sido estimado em 3,4-7%, e o risco para progressão da NIV não tratada é tido como mais elevado.

As lesões pré-malignas da vulva ocorrem nas mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa, com a idade média de aproximadamente 40 anos. A idade média muda em relação às mulheres mais jovens, com 75% das lesões ocorrendo durante o período da pré-menopausa. Não há predisposição racial para a NIV, e o processo da doença é muitas vezes assintomático. O sintoma presente mais comum é o prurido, que é observado em mais de 60% das pacientes com NIV. O diagnóstico é feito pela inspeção cuidadosa da área da vulva seguida por biópsia das lesões suspeitas.

Patogênese

Previamente, o padrão para registro de lesões displásicas vulvares era a classificação da NIV de acordo com o grau de maturação celular epitelial, com NIV I definida como células imaturas ocorrendo no um terço inferior do epitélio e NIV III como perda completa de maturação celular na espessura completa do epitélio, que é idêntica ao carcinoma *in situ* da vulva ou à doença de Bowen. A NIV II foi designada como intermediária entre NIV I e NIV III. Em 2004, o International Congress of the International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) recomendou que a designação de NIV seja reservada para lesões de alto grau como NIV II e III, que têm maior risco de progressão para a doença invasiva.



▲ **Figura 47-1** Carcinoma *in situ* demonstrando hiperqueratose, acantose e paraqueratose. As cristas interpapilares são alongadas e engrossadas e as células individuais são atípicas.

Em contrapartida ao carcinoma intraepitelial da cérvix, que parece surgir a partir de um ponto de origem simples, a displasia da vulva é muitas vezes multicêntrica. Estas lesões podem ser discretas ou difusas, simples ou múltiplas e planas ou em relevo. Elas até formam pápulas e variam de cor, indo da aparência branca dos tumores hiperqueratóticos a um vermelho ou preto aveludado.

A aparência microscópica das lesões vulvares displásicas é caracterizada pela desorganização celular e pela perda de estratificação que envolve essencialmente a espessura total do epitélio. A densidade celular é aumentada e as células individuais variam muito em tamanho, com células gigantes e multinucleadas, numerosas figuras mitóticas e hiperchromatismo (Figura 47-1). As mudanças citopáticas do HPV, como halos perinucleares com deslocamento de núcleos, também são comuns.

► Tratamento

As opções de tratamento para a NIV são individualizadas com base nos resultados da biópsia e incluem ampla excisão local, ablação a *laser*, aplicação tópica de 5-fluorouracil (5-FU) ou imiquimod, e vulvectomy superficial com ou sem enxerto de pele de espessura parcial. A NIV não tratada tem o potencial de progressão para o carcinoma invasivo. O risco pode ser alto para mulheres com mais de 40 anos. Nas pacientes mais jovens, a regressão espontânea pode ocorrer.

A modalidade de tratamento depende da extensão do envolvimento da vulva, do períneo e da pele perianal, que é definida pela colposcopia. A ampla excisão local de pequenos focos de NIV é a preferida. Para lesões unifocais, uma margem de 1 cm da pele não envolvida é geralmente curativa. O *laser* de dióxido de carbono pode ser usado para a doença multifocal. As desvantagens do *laser* incluem recuperação dolorosa e falta de espécimes de patologia. A incidência de focos de microinvasão na NIV III tem sido relatada variando de 10 a 22% em diferentes séries.

A doença extensa pode ser mais bem tratada pela vulvectomy superficial. O objetivo cirúrgico é preservar o máximo possível da anatomia normal. No procedimento de vulvectomy superficial, "de descascar" a pele vulvar excisada pode ser fechada com uma sutura fina ou pode precisar ser substituída com um enxerto de pele de espessura parcial (Figuras 47-2 e 47-3) se o defeito for muito grande.

A aplicação tópica de creme de imiquimod, que estimula a liberação de citocina local e intensifica a imunidade mediada pela célula, pode ser tentada de modo a preservar a anatomia vulvar, em particular nas pacientes mais jovens ou ao redor de áreas sensíveis como o clitóris. Uma recente revisão de ensaios publicados examinando a terapia por imiquimod tópica para a NIV de alto grau relatou uma taxa de resposta completa de 51% com taxa adicional de 25% de resposta parcial. O uso de 5-FU deixou de ocorrer devido à baixa tolerância, com uma proporção significativa de pacientes registrando ardência, dor e ulcerações significativas. Crioterapia, terapia fotodinâmica e aspiração cirúrgica ultrassônica têm, cada uma, historicamente se provado útil no tratamento de algumas lesões, mas permanecem sob investigação.



▲ **Figura 47-2** Carcinoma difuso, hipertrófico *in situ* da vulva e da pele perianal. Uma vulvectomy superficial foi realizada.



▲ **Figura 47-3** Aparência após a vulvectomy superficial e enxerto de pele de espessura parcial da lesão mostrada na Figura 47-2.

► Acompanhamento

O carcinoma intraepitelial da vulva é muitas vezes uma manifestação da doença multifocal. Por esta razão, as pacientes afetadas devem ser examinadas periodicamente durante vários anos. O acompanhamento recomendado inclui exames pélvicos detalhados com colposcopia a cada 3-4 meses até que a paciente esteja livre da doença por 2 anos. Se a paciente estiver livre da doença por um período de 2 anos, os exames podem ser realizados a cada 6 meses.

DOENÇA DE PAGET EXTRAMAMÁRIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Prurido e dor vulvar são os sintomas mais frequentes.
- Estes sintomas podem persistir durante anos antes de a paciente procurar ajuda médica.
- A lesão pode ser restrita a um lábio vulvar ou envolver a totalidade da área vulvar.
- A lesão geralmente tem, de maneira macroscópica, uma aparência eczematoide e geralmente começa nas porções com pelos da vulva.

- Não é incomum a doença estender-se além da vulva para envolver a área perianal, nádegas, coxas, área inguinal e monte pubiano.
- A doença de Paget extramamária intraepitelial se apresenta como uma lesão com áreas hiperêmicas associadas a um revestimento branco superficial para conferir uma impressão de “cobertura de bolo”.
- Embora essas lesões possam ser muito extensas, a maioria delas está confinada à camada epitelial.
- O diagnóstico é feito por biópsia vulvar. É importante apalpar a lesão em sua totalidade.
- Uma biópsia generosa deve ser feita de qualquer área que pareça estar espessada para eliminar um adenocarcinoma subjacente.

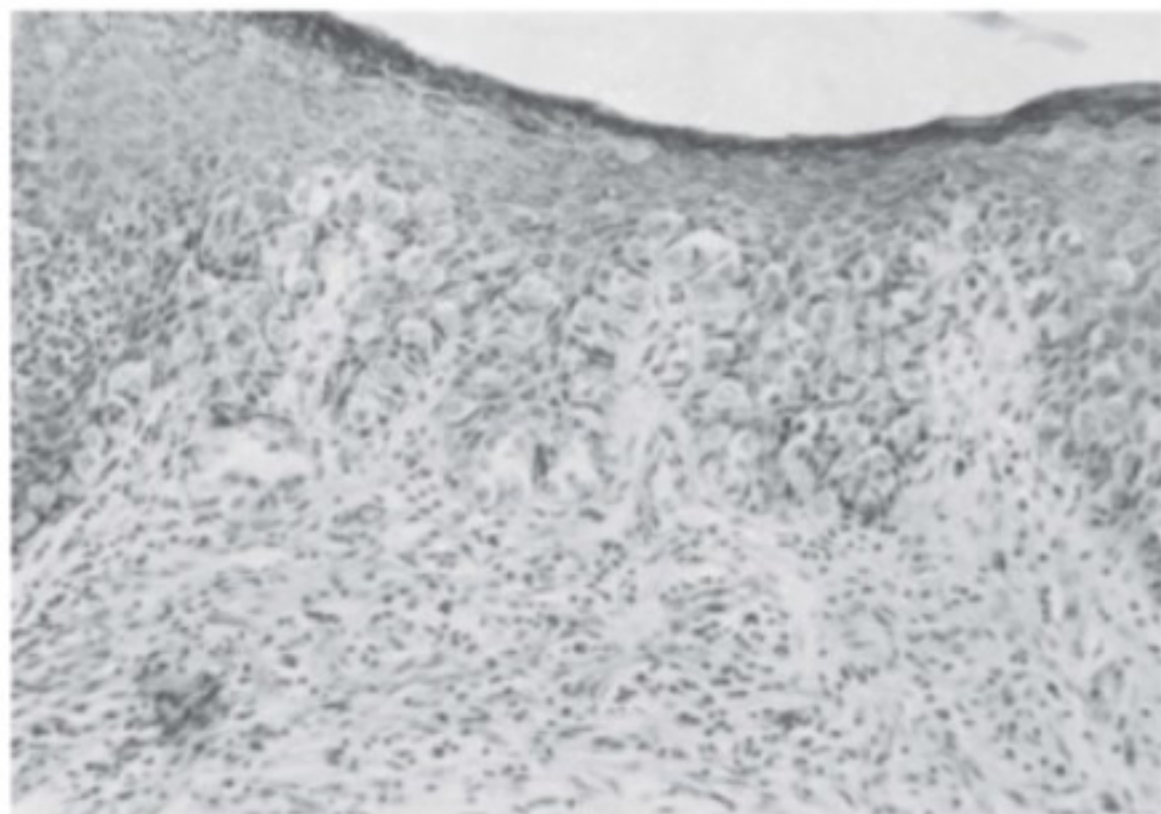
► Considerações gerais

A doença de Paget da pele é uma neoplasia intraepitelial, ou adenocarcinoma *in situ*, e é responsável por < 1% de todas as malignidades vulvares, ocorrendo, em sua maioria, em pacientes de origem caucasiana ao redor dos 60 a 70 anos. Relatos de sobrevida a longo prazo sugerem que o estágio *in situ* da doença persista por um longo tempo ou que a doença invasiva seja uma entidade clínico-patológica diferente. No presente, a maioria dos especialistas postula que a doença de Paget extramamária (DPEM) surge como uma neoplasia intraepitelial que pode avançar para um carcinoma de modo dérmico invasivo (DPEM primária) ou para infiltração epidérmica das células malignas proveniente de um carcinoma subjacente ou distante (DPEM secundária), como o adenocarcinoma primário de uma glândula apócrina subjacente, glândula de Bartholin ou anorreto. Diferentemente da doença de Paget mamária, < 20% dos casos da doença de Paget vulvar estão associados com um adenocarcinoma subjacente. A doença de Paget com um adenocarcinoma subjacente sofre metástase frequentemente para os linfonodos regionais e distalmente. A doença de Paget sem um adenocarcinoma subjacente se comporta como uma neoplasia intraepitelial e pode ser tratada como tal. Contudo, as pacientes com a doença de Paget devem ser cuidadosamente examinadas para a presença de síncronas primárias em outro local; 20-30% dessas pacientes serão consideradas como tendo carcinomas em outros locais, incluindo as mamas, bexiga, cérvix, ovário e uretra.

► Patogênese

A lesão inicial pode ser confundida com uma série de formas benignas de prurido vulvar crônico. Ela é uma descoloração prurítica, de lenta disseminação, vermelho-aveludada da pele que, por fim, se torna eczematoide em aparência, com maceração secundária e desenvolvimento de placas brancas; ela pode se disseminar para envolver a pele do períneo, a área perianal e a pele adjacente da coxa. Na totalidade, a lesão dá uma impressão de “cobertura de bolo”. Devido aos padrões de crescimento serpiginosos das células de Paget na camada basal da epiderme, a verdadeira extensão da doença é de difícil avaliação.

A doença de Paget da pele vulvar é uma doença intraepitelial. A célula de Paget típica, patognomônica do processo da



▲ **Figura 47-4** Doença de Paget com células típicas na camada basal da epiderme.

doença, aparentemente surge a partir da diferenciação anormal das células da camada basal do epitélio (Figura 47-4). A aparência das células malignas varia daquela das células claras do epitélio da glândula apócrina para uma célula basal totalmente diferenciada. Tem sido sugerido que há as duas variedades da doença, a intraepitelial e a invasiva. O estágio intraepitelial da doença persiste durante anos sem evidência de um adenocarcinoma subjacente.

► Tratamento

A excisão local ampla é a modalidade de tratamento primária para este processo de doença. A lesão precisa ser excisada em sua totalidade; contudo, as margens amplas precisam ser removidas ao redor da lesão primária, uma vez que a doença com frequência se estende além da área eritematosa clinicamente visível. A derme subjacente deve ser removida para a avaliação histológica adequada. Muitas vezes essa ressecção envolve uma vulvectomy completa. O exame histológico cuidadoso de todo o espécime operatório é necessário para delinear a verdadeira extensão da doença, garantir margens cirúrgicas livres e detectar a possibilidade remota de adenocarcinoma subjacente. Por esta razão, a terapia a *laser* é insatisfatória. As pacientes que têm a doença de Paget com adenocarcinoma subjacente devem ser tratadas com excisão local radical da vulva e dissecação de linfonodo inguinal bilateral do mesmo modo que seriam para outro tumor invasivo envolvendo a área da vulva.

► Prognóstico

A doença de Paget da vulva tem uma grande propensão à recorrência local mesmo com margens de ressecção negativas, o que pode representar persistência da doença ou desenvolvimento de uma nova doença na pele vulvar remanescente. A DPEM caracteristicamente requer excisões locais repetidas da doença recorrente após o tratamento da doença primária por meio da vulvectomy total. A doença invasiva sem evidência de

metástases nos linfonodos tem um prognóstico favorável; contudo, com a metástase nodal, a doença é quase invariavelmente fatal.

Black D, Tornos C, Soslow RA, Awtrey CS, Barakat RR, Chi DS. The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 2007;104:547-550. PMID: 17066762.

Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:581-590. PMID: 17447970.

McCarter MD, Quan SH, Busam K, Paty PP, Wong D, Guillem JG. Long-term outcome of perianal Paget's disease. *Dis Colon Rectum* 2003;46:612-616. PMID: 12792436.

Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bervers D, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000;77:183-189. PMID: 10739709.

Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Finkelstein DM, Ott MJ. Prognosis and management of extramammary Paget's disease and the association with secondary malignancies. *J Am Coll Surg* 2003;196:46-50. PMID: 12517548.

Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG* 2005;112:273-279. PMID: 15713139.

CÂNCER DA VULVA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Ocorre, na maioria dos casos, em mulheres na pós-menopausa.
- Longa história de irritação vulvar com prurido, desconforto local e secreção sanguinolenta.
- Aparência das lesões iniciais igual àquela da dermatite vulvar crônica.
- Aparência das lesões tardias igual àquela de uma grande couve-flor ou uma área ulcerada rígida na vulva.
- Biópsia necessária para o diagnóstico.

► Considerações gerais

O câncer da vulva pode surgir a partir da pele, de tecidos subcutâneos, ou de elementos glandulares da vulva. Aproximadamente 90% desses tumores são carcinomas de célula escamosa. Os tumores menos comuns são DPEM com adenocarcinoma subjacente, carcinoma da glândula de Bartholin, carcinoma de célula basal, melanoma, sarcoma e cânceres metastáticos provenientes de outros locais.

O câncer da vulva é incomum, sendo responsável por aproximadamente 4% dos cânceres ginecológicos. O câncer da vulva é mais comum nas mulheres de baixa renda e nas idosas na maior parte do mundo, e nenhuma raça ou cultura está livre dessa incidência. O câncer da vulva é primariamente uma doença das mulheres na pós-menopausa, com um pico de incidência naquelas com 60-70 anos. A idade média no momento do diagnóstico é de 65 anos, e 75% das pacientes têm mais de 50 anos de idade.

Em geral, a idade média das pacientes com carcinoma *in situ* é aproximadamente 10 anos menor do que aquela para pacientes com câncer invasivo. O câncer intraepitelial da vulva em mulheres com 20-40 anos tem aumentado notavelmente. Considera-se a existência de duas trajetórias independentes para o desenvolvimento do carcinoma vulvar. A infecção por HPV está fortemente associada em mulheres mais jovens com o câncer vulvar, ao passo que, nas mulheres mais velhas, a distrofia vulvar e a inflamação crônica são tidas como as trajetórias carcinogênicas predominantes. As mulheres mais velhas são mais propensas a sofrerem hiperplasia escamosa no tecido adjacente ao tumor.

Considerando-se que o câncer da vulva é uma doença de uma superfície do corpo prontamente acessível aos procedimentos diagnósticos, um diagnóstico inicial deve ser a regra. Contudo, este não é o caso, contudo, e é comum um atraso de 6 a 12 meses no relato dos sintomas da descoberta de um tumor. Apesar da idade avançada de muitas dessas pacientes e do achado frequente de um tumor moderadamente grande, a doença é geralmente suscetível à terapia cirúrgica. Na doença de estágio I e II, a taxa de sobrevida em 5 anos corrigida é > 90%. Uma taxa de sobrevida de 5 anos corrigida de 75% para todos os estágios de câncer vulvar é registrada na maioria das instituições.

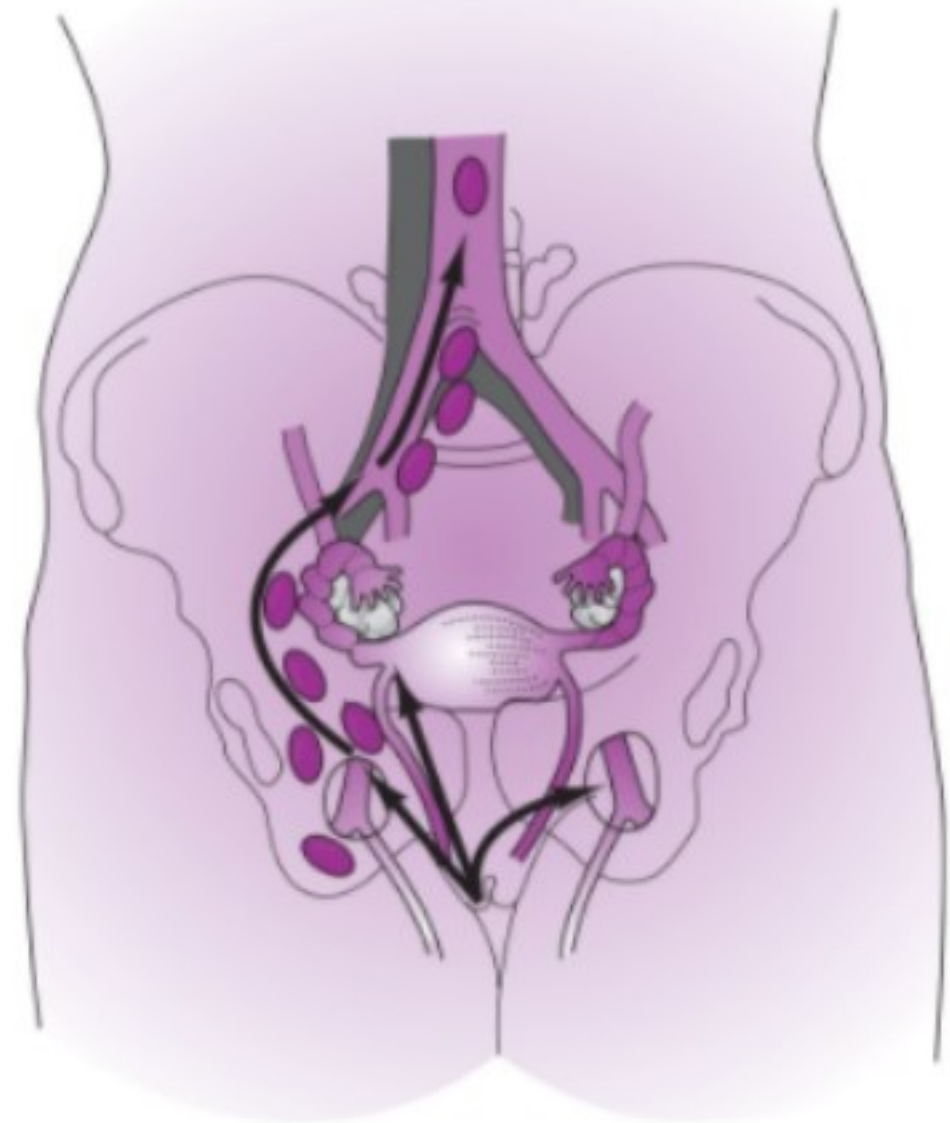
Os fatores de riscos mais frequentemente associados com o carcinoma da vulva são consumo de cigarros, síndromes de imunodeficiência, uma história de carcinoma cervical, ou displasia, infecção por HPV e irritação vulvar crônica secundária ao diabetes melito, doença venérea granulomatosa ou distrofia da vulva.

► Patogênese

A aparência macroscópica do câncer vulvar depende da origem e do tipo histológico. Estes tumores se alastram ao longo da extensão local e, com poucas exceções, pela embolização linfática. A rota primária da disseminação linfática é por meio dos linfonodos superficial inguinal, femoral profundo e ilíaco externo (Figura 47-5). A disseminação contralateral pode ocorrer como resultado do vasto sistema linfático de intercomunicação da pele da vulva. A extensão direta para os linfonodos pélvicos profundos, primariamente os linfonodos obturadores, ocorre em aproximadamente 3% das pacientes e parece estar relacionada com o envolvimento em linha média ao redor do clitóris, da uretra ou do reto, ou a um câncer da glândula vestibular (de Bartholin). A extensão do tumor para os terços inferior e médio da vagina pode também permitir o acesso de células tumorais aos canais linfáticos levando aos linfonodos pélvicos profundos. As seções seguintes descrevem a aparência macroscópica e histológica dos vários tipos de cânceres vulvares.

A. Carcinoma de célula escamosa

O carcinoma de célula escamosa é de longe o tipo mais comum de tumor e envolve com mais frequência a porção anterior da vulva. Em aproximadamente 65% das pacientes, o tumor surge nos grandes e pequenos lábios, e, em 25%, o clitóris ou o períneo estão envolvidos. Mais de um terço dos tumores envolve a vulva bilateralmente ou são tumores de linha média. Esses tumores estão mais frequentemente associados com disseminação



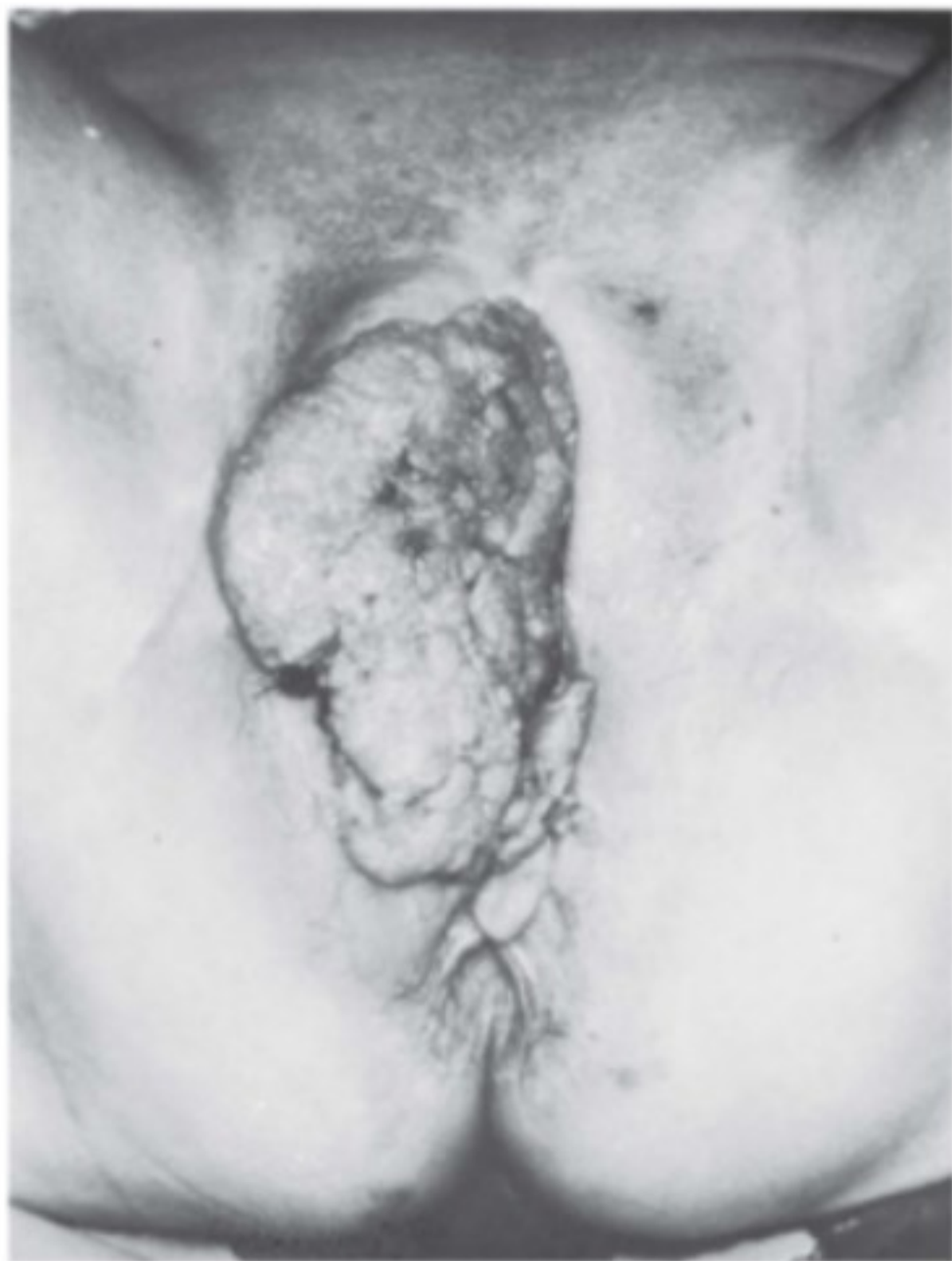
▲ Figura 47-5 Disseminação linfática do câncer da vulva.

nodal, em particular metástases nodais bilaterais. Os tumores em linha média que envolvem o períneo não pioram a perspectiva, a menos que se estendam para dentro da vagina ou para o ânus e o reto.

O carcinoma de célula escamosa da vulva varia em aparência, indo de uma lesão grande, exofítica, igual a uma couve-flor, a uma pequena cratera de úlcera sobreposta em uma lesão distrófica da pele vulvar (Figuras 47-6 e 47-7). As lesões ulcerativas podem surgir como uma área plana, branca, de pele hipertrófica que subsequentemente sofre ulceração. As lesões exofíticas podem se tornar extremamente grandes, sofrer necrose e se tornar secundariamente infectadas e fétidas. Uma terceira variedade surge como um tumor ligeiramente elevado, vermelho, aveludado, que gradualmente se alastra sobre a pele da vulva. Parece não haver uma correlação positiva entre a aparência macroscópica do tumor e o grau histológico ou a frequência de metástases nodais. O fator determinante primário de metástases nodais é o tamanho do tumor.

Os cânceres de célula escamosa podem ser histologicamente classificados de I a III. Os tumores de grau I são bem diferenciados, formando muitas vezes pérolas de ceratina; os tumores de grau II são moderadamente bem diferenciados; os tumores de grau III são compostos de células muito mal diferenciadas. A extensão da infiltração da célula inflamatória subjacente no estroma que circunda o tumor invasivo é variável. O grau histológico do tumor pode ser de alguma significância em tumores < 2 cm de diâmetro.

Uma variante do carcinoma de célula escamosa, um **carcinoma verrucoso**, é um tumor localmente invasivo que raramente sofre metástase nos linfonodos regionais. Amplamente, o tumor se parece com uma protuberância condilomatosa



▲ **Figura 47-6** Carcinoma de célula escamosa grande exofítico da vulva, que foi tratado por vulvectomia radical e linfadenectomia regional.

madura. Ele é distinguido do carcinoma de célula escamosa pela histopatologia da base tumoral, que revela frondes papilares sem um núcleo central. A recorrência local é comum se uma ampla vulvectomia não for executada; a linfadenectomia geralmente não é recomendada, a menos que nodos suspeitos sejam encontrados. A radioterapia é geralmente contraindicada, uma vez que ela pode induzir a uma transformação anaplástica, aumentando, desse modo, o risco de metástases.

Foi provado que profundidade da penetração no estroma é um fator de risco na determinação do potencial invasivo do tumor. O ISSVD, a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) e a Tumor, Node, Metastasis (TNM) definiram o carcinoma da vulva de estágio IA como uma lesão simples medindo 2 cm ou menos em diâmetro e exibindo um foco de invasão a uma profundidade de 1 mm ou menos. A profundidade da invasão foi medida a partir da junção epidérmica-estromal da papila dérmica mais superficial até o ponto mais profundo da invasão tumoral.

B. Carcinoma da glândula de Bartholin

O carcinoma da glândula de Bartholin é responsável por aproximadamente 1% dos cânceres vulvares e, embora raro, ele é o local mais comum para o adenocarcinoma vulvar. Aproximadamente 50% dos tumores da glândula de Bartholin são carcinomas de célula escamosa. Outros tipos de tumores que surgem nas glândulas de Bartholin são adenocarcinoma, carcinoma adenoide cístico, adenoescamoso e das células transicionais.



▲ **Figura 47-7** Carcinoma de célula escamosa ulcerativa da vulva.

Como a doença inflamatória da glândula de Bartholin é incomum após os 40 anos de idade, mulheres mais velhas com uma massa nessa local devem realizar biópsia para eliminar a possibilidade de câncer. Devido a sua localização profunda na substância do lábio, um tumor pode invadir o reto e disseminar-se diretamente para a fossa isquiorretal. Consequentemente, esses tumores têm acesso aos canais linfáticos drenando diretamente para os linfonodos pélvicos profundos, bem como para os canais superficiais drenando para os linfonodos inguinais.

C. Carcinoma de célula basal

Os carcinomas de célula basais são responsáveis por 1-2% dos cânceres vulvares. Os tumores, em sua maioria, são pequenas lesões elevadas com um centro ulcerado e bordas laminadas, as chamadas úlceras "roedoras". Alguns são descritos como tumores pigmentados, molas ou simplesmente erupções maculopapulares pruríticas. Esses tumores surgem quase que exclusivamente na pele dos grandes lábios, embora ocasionalmente um tumor possa ser encontrado em outro lugar na vulva. O tumor é derivado das células basais primordiais na epiderme ou folículos capilares e é caracterizado por um lento crescimento, infiltração local e uma tendência à recorrência se não for totalmente excisado.

No exame microscópico, os tumores típicos consistem em massas nodulares e lóbulos de células basaloideas de aparência uniforme, firmemente unidas com citoplasma escasso e núcleo esférico ou escuro oval. A margeação periférica pelas células

colunares é geralmente proeminente. Nos nódulos tumorais maiores, pode haver áreas de degeneração central e necrose.

Se uma excisão local suficientemente ampla não for executada, há uma tendência de recorrência local, estimada em aproximadamente 20%. Uma linfadenectomia raramente é indicada, uma vez que estes tumores, embora algumas vezes localmente agressivos, raramente sofrem metástase.

D. Melanoma maligno

Aproximadamente 5% dos cânceres vulvares são melanomas malignos, o segundo câncer vulvar mais comum. Como apenas 0,1% de todos os nevos nas mulheres são sobre a pele vulvar, a frequência desproporcional da ocorrência de melanoma nesta área pode ser o resultado do fato de que quase todos os nevos vulvares são de variedade juncional. O melanoma maligno surge mais comumente na região dos pequenos lábios e clitóris, e há uma tendência para disseminação superficial em direção à uretra e à vagina. Um melanoma não pigmentado pode se assemelhar fielmente ao carcinoma de célula escamosa no exame clínico. Uma lesão pigmentada escurecida, saliente na junção mucocutânea, é um achado característico; contudo, o grau de pigmentação da melanina é variável e as lesões amelanóticas ocorrem. A lesão se alastra primariamente através dos canais linfáticos e tende a sofrer metástase no início do curso da doença; lesões-satélite cutâneas locais ou remotas podem ser encontradas. Em contrapartida aos cânceres de célula escamosa, o melanoma é estadiado de acordo com a profundidade da invasão. Todas as pequenas lesões pigmentadas da vulva são suspeitas e devem ser removidas por biópsia de excisão com uma margem de 0,5 a 1 cm da pele normal. No caso dos grandes tumores, o diagnóstico deve ser confirmado por uma biópsia generosa.

► Achados clínicos

Caracteristicamente, a paciente com câncer vulvar apresenta exames clínicos infrequentes. Aproximadamente 10% são diabéticas e 30-50% são obesas ou hipertensas ou demonstram outra evidência de doença cardiovascular. A incidência de doenças médicas complicadoras excede aquela esperada na faixa etária sob consideração.

O câncer de célula escamosa invasivo é uma doença principalmente das sétima e oitava décadas de vida, embora aproximadamente 15% das pacientes tenham 40 anos de idade ou menos. Aproximadamente 20% das pacientes têm um segundo câncer primário que foi diagnosticado antes do, no momento do, ou subsequente ao diagnóstico de câncer vulvar; 75% desses segundos cânceres primários são na cérvix.

A. Sinais e sintomas

O prurido vulvar e/ou uma massa vulvar são queixas frequentes e estão presentes em mais de 50% das pacientes com câncer vulvar. Outras pacientes se queixam de sangramento ou dor vulvar, ao passo que aproximadamente 20% das pacientes não apresentam queixas e o tumor é encontrado incidentalmente durante o exame pélvico de rotina. Cerca de 25% das pacientes procuraram um médico e receberam vários tratamentos médicos sem o

benefício de uma biópsia do tumor. A importância da realização de uma biópsia de qualquer lesão vulvar não pode ser subestimada. Deve ser obtida uma biópsia desta área, que parece ser a mais anormal, e biópsias múltiplas podem ser necessárias no evento de uma doença multifocal.

B. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui cistos de inclusão epidérmicos, acrocórdon, dermatoses seborreicas, líquen escleroso e outras distrofias vulvares, condiloma acuminado, doenças venéreas granulomatosas (p. ex., sífilis, herpes ou granuloma inguinal), infecções piogênicas ou tumor benigno, como um mioblastoma de célula granular.

C. Malignidades vulvares incomuns

Os sarcomas da vulva constituem uma variedade de neoplasias malignas que são responsáveis por 1-2% dos cânceres vulvares. O mais comum é o leiomiossarcoma, seguido em frequência de ocorrência pelo grupo do histiocitoma fibroso e por uma gama de outros sarcomas. Clinicamente, o sarcoma pode se apresentar como um nódulo subcutâneo ou pode ser exofítico e carnudo. O prognóstico é geralmente ruim e depende do tipo histológico, da extensão da invasão local e do tratamento. Em geral, a vulvectomia radical e a linfadenectomia regional são indicadas, com a exceção de tumores como o dermatofibrossarcoma protuberante, que é um tumor localmente agressivo que tende a recorrer localmente, mas não sofre metástase.

O adenocarcinoma da vulva é muito raro, a não ser que ele provenha da glândula de Bartholin ou da uretra. O câncer primário das mamas proveniente do tecido mamário ectópico tem sido relatado. Raramente, um tumor maligno irá surgir de uma glândula sudorípara vulvar.

Os cânceres metastáticos da vulva constituem 8% de todos os tumores vulvares. Eles geralmente se originam de um tumor do trato genital e 18% surgem a partir do rim ou da uretra. O câncer cervical avançado é o tumor primário mais comum. Outros tumores primários foram registrados, incluindo melanoma maligno, coriocarcinoma e adenocarcinoma do reto ou mama. O carcinoma cloacogênico é primariamente uma neoplasia anorretal, ocorrendo nas mulheres com o dobro da frequência dos homens; ele pode surgir nos ductos anais e se apresentar como uma massa da submucosa.

O câncer epidermoide metastático tende a formar ninhos de células dentro da derme. O adenocarcinoma, independentemente do local primário, invade a superfície do epitélio escamoso. Como esses tumores são uma manifestação da doença avançada, o prognóstico é uniformemente pior.

► Complicações

A. Morbidade e mortalidade operatórias

A complicação mais frequentemente encontrada é deiscência da ferida, que ocorre em bem mais de 50% das pacientes que se submetem à vulvectomia radical e dissecação inguinal bilateral. Esta complicação está relacionada com a quantidade de pele removida durante o procedimento, em particular nas áreas inguinais.

As incisões inguinais separadas e o manuseio cuidadoso dos retalhos cutâneos têm reduzido a incidência de deiscência na ferida. O cuidado meticuloso da ferida com debridamento quase sempre resulta em cicatrização adequada.

O linfedema ocorre em até 65% das pacientes que se submeteram à dissecação de linfonodo inguinofemoral. Hemorragia, formação linfocística, doença tromboembólica, infecções do trato urinário e disfunção sexual são outras morbidades comumente associadas.

▶ Tratamento

O estadiamento e o tratamento do câncer vulvar são cirúrgicos (Quadro 47-1). O tratamento primário para o câncer vulvar invasivo é a remoção cirúrgica completa de todo o tumor sempre que possível. A tendência recente é em direção a uma abordagem cirúrgica mais conservadora, afastando-se de ressecções em bloco.

O número de exames pré-operatórios solicitado antes da cirurgia depende da extensão da doença e da condição geral da paciente. Uma história completa e um exame físico detalhado que inclua estudo citológico da cérvix e a vulvoscopia devem ser realizados. Um grande tumor pode interferir no exame pélvico adequado. O sangramento pode ser causado por uma lesão mais alta no trato genital em vez de um tumor vulvar óbvio. Neste caso, o exame pélvico pode ser executado sob anestesia, e a biópsia endometrial ou a dilatação e curetagem (D&C) pode ser considerada.

A radiografia torácica e outros estudos como proctoscopia, pielografia, enema baritado e exames de tomografia computadorizada (TC) são solicitados em uma base individual, sobretudo no evento da doença localmente avançada ou na suspeita de metástase. Os linfonodos aumentados não requerem biópsia; eles serão excisados por linfadenectomia ou completamente amostrados no momento da operação.

Historicamente, a operação básica foi vulvectomy radical e linfadenectomia regional. A tendência, contudo, é o afastamento da vulvectomy radical do padrão em bloco e da dissecação de linfonodo bilateral e a aproximação da excisão local radical ampla do tumor primário com dissecação de linfonodo inguinal. Para uma lesão de estágio I unifocal com invasão estromal de < 1 mm, deve ser feita a excisão local radical ampla com margens cirúrgicas de pelo menos 1-2 cm. As pacientes com lesões unilaterais com uma profundidade de invasão de ≥ 1 mm devem se submeter à dissecação inguinais ipsilateral, além da mencionada acima, para determinar o estado nodal. Para pacientes com lesões bilaterais, lesões que invadem ou cruzam em linha média, ou doença de estágio II ou maior, ou se as metástases de linfonodo são descobertas no momento da linfadenectomia unilateral, a linfadenectomia femoral inguinal bilateral pode ser realizada. Quando a doença tiver se alastrado para os linfonodos, a radioterapia adjuvante geralmente é recomendada; a dissecação de linfonodo pélvico não é requerida para o estadiamento ou para a terapia. Em geral, a disseminação linfática ocorre de uma maneira sequencial dos linfonodos inguinais superficiais para os profundos. Consequentemente, se os nodos superficiais não abrigarem doença metastática, há uma tranquilidade razoável de que os nódulos mais profundos não estão envolvidos. O papel do mapeamento dos nódulos sentinelas também está

Quadro 47-1 Estadiamento do câncer vulvar da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

Categoria da TNM	Estágio da FIGO		Definição
Tamanho do tumor primário (T)			
Tis	0		Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma intraepitelial
T1a	IA		Tumor confinado à vulva e/ou períneo, 2 cm ou menos na maior dimensão com invasão estromal de 1,0 mm ou menos
T1b	IB		Tumor maior do que 2 cm ou tumor de qualquer tamanho na sua maior dimensão com mais de 1,0 mm de invasão estromal confinado à vulva e/ou períneo
T2	II		Tumor de qualquer tamanho com adjacente alaistrado para o 1/3 inferior da uretra ou vagina, ou do ânus
T3	IVA		Tumor de qualquer tamanho com extensão para qualquer um dos seguintes: 2/3 superior/proximal da uretra ou vagina, bexiga ou mucosa retal ou fixo ao osso pélvico
Nodos linfáticos regionais (N)			
N1a	IIIA		Uma ou duas metástases de linfonodos de 5 mm ou menos cada
N1b	IIIA		Uma metástase de linfonodo de 5 mm ou mais
N2a	IIIB		Três ou mais metástases de linfonodo cada uma < 5 mm
N2b	IIIB		Duas ou mais metástases de linfonodos de 5 mm ou mais
N2c	IIIB		Metástase de linfonodo com disseminação extranodal
N3	IVA		Metástase de linfonodo regional fixa ou ulcerada
Metástase Distante (M)			
M1	IVB		Qualquer metástase distante incluindo linfonodos pélvicos
Estágio da FIGO/Classificação da TNM			
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio IA	T1a	N0	M0
Estágio IB	T1b	N0	M0
Estágio II	T2	N0	M0
Estágio IIIA	T1, T2	N1a, N1b	M0
Estágio IIIB	T1, T2	N2a, N2b	M0
Estágio IIIC	T1, T2	N2c	M0
Estágio IVA	T1, T2	N3	
Estágio IVA	T3	Qualquer N	M0
Estágio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Reproduzido, com permissão, da International Federation of Gynecology and Obstetrics. Annual Report on the results of treatment in gynecologic cancer. *In J Gynecol Obstet*, 1991;36(Suppl.):132. Direitos autorais 1991, com permissão da International Federation of Gynecology & Obstetrics.

sendo avaliado para pacientes com carcinoma vulvar escamoso e melanomas e deve ser reservado para uso sob investigação.

A radioterapia pós-operatória é geralmente reservada para pacientes com mais de um linfonodo microscopicamente envolvido ou se um ou mais linfonodos estão macroscopicamente envolvidos. A radioterapia também pode ser considerada para pacientes com linfonodos negativos que correm alto risco de recorrência local (tumores medindo > 4 cm, margens positivas ou próximas, invasão linfovascular).

Quando a doença envolve o ânus, o reto, o septo retovaginal, a uretra proximal ou a bexiga, uma ressecção cirúrgica adequada é apenas possível com exenteração pélvica combinada com vulvectomy radical. A mortalidade operatória é alta para esses procedimentos e o impacto psicológico pós-operatório é significativo. Além disso, com a doença de estágio avançado em que os linfonodos ulcerados ou fixos são palpados, as tentativas de linfadenectomia produziram resultados bem fracos. Com base nos dados do Gynecologic Oncology Group, este grupo de pacientes pode se beneficiar da quimiorradioterapia pré-operatória, resultando em taxas mais altas de ressecção bem-sucedida e necessidade reduzida de uma cirurgia mais radical. Os agentes quimioterápicos como a cisplatina e o 5-FU foram combinados com a radioterapia. Esses agentes quimioterápicos são usados como sensibilizadores de radioterapia em grandes leitos tumorais necróticos, intensificando os efeitos da radioterapia.

Há controvérsia sobre a extensão da cirurgia requerida para o tratamento do melanoma maligno da vulva. Durante alguns anos, o tratamento padrão consistia em vulvectomy com linfadenectomia pélvica e inguinal superficial e profunda. Ela também é geralmente tratada com uma abordagem mais conservadora. Se a profundidade da lesão vulvar for < 1 mm, o melanoma vulvar pode ser adequadamente tratado com incisão local usando uma margem de 1 cm. Contudo, se a profundidade da invasão estiver entre 1 e 4 mm, a excisão requer uma margem de 2 cm além da dissecação do nodo inguinais bilateral. O melanoma avançado ou recorrente pode ser melhor tratado com quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia.

A ressecção local ampla radical com margens cirúrgicas amplas é o tratamento padrão para a maioria dos sarcomas vulvares. A linfadenectomia inguinofemoral deve ser feita para suspeita de metástase, porque o risco de disseminação linfática é baixo. O determinante primário da cura parece ser a remoção ampla adequada da lesão primária.

► Acompanhamento

Depois do período pós-operatório imediato, as pacientes devem ser examinadas a cada 3 meses durante 2 anos e a partir disso a cada 6 meses, para detectar doença recorrente ou um segundo câncer primário. Quase 80% do câncer vulvar recorrente ocorre nos primeiros 2 anos. As modalidades de tratamento dependem da localização da recorrência. Os melanomas ou sarcomas malignos podem recorrer localmente ou sofrer metástase para o fígado ou pulmões.

► Prognóstico

Os principais fatores prognósticos no câncer da vulva são a presença ou ausência de metástases para linfonodos regionais,

tamanho e localização da lesão e o tipo histológico. Uma taxa de sobrevida de 5 anos de 75% e uma taxa de sobrevida de 10 anos de aproximadamente 58% devem ser esperadas após o tratamento cirúrgico completo do câncer vulvar escamoso invasivo primário. O estado do linfonodo é a variável prognóstica mais importante. Em geral, a taxa de sobrevida para pacientes com câncer vulvar e nodos femorais inguinais negativos é de 90%, e de 40% para pacientes com a metástase nodal. Vários autores não têm registrado mortes por câncer entre pacientes que foram consideradas como linfonodos negativos. Com tumores de < 2 cm de diâmetro, a incidência de metástases nodais é de 10-15%. Em geral, aproximadamente 30% das pacientes que se submetem à cirurgia terão linfonodos positivos. Com a metástase nodal, as taxas de cura em 5 anos aproximadas são as seguintes: 1 nodo, 94%; 2 nodos, 80% e 3 ou mais nodos, < 15%. As pacientes que têm 3 ou mais linfonodos positivos inguinais geralmente demonstram nodos palpavelmente suspeitos no pré-operatório. Essas pacientes têm uma incidência de metástases para os linfonodos pélvicos; contudo, a linfadenectomia pélvica não melhora as taxas de sobrevida. O envolvimento dos órgãos contínuos como a bexiga ou o reto aumenta a incidência de metástases nodais e consequentemente agrava o prognóstico.

A taxa de cura para o câncer da glândula de Bartholin adequadamente tratado não foi estabelecida. Há uma propensão para recorrências locais inoperáveis sob o ramo púbico apesar de uma operação primária minuciosa.

A excisão local ampla do carcinoma de célula basal deve ser curativa. Alguns autores têm registrado uma taxa de recorrência de aproximadamente 20% após a excisão local que pode representar casos de excisão incompleta.

Os resultados do tratamento do melanoma maligno estão relacionados ao nível de penetração do tumor na derme da pele vulvar ou à lâmina própria da mucosa vaginal e com a presença ou ausência de metástases nodais. A taxa de sobrevida de 5 anos varia de 24 a 70%. O prognóstico das pacientes com metástases de linfonodos inguinais é geralmente ruim. Os melanomas cutâneos amelanóticos são tumores particularmente virulentos. A taxa de sobrevida para pacientes com melanomas de disseminação superficial é muito maior do que para aquela com a variedade nodular, que tendem a ter diâmetro menor e exibem invasão vertical agressiva, aumento de incidência de metástases nodais, falhas no tratamento e recorrências distantes. O local de recorrência mais comum é no local da ressecção ou nos linfonodos inguinais (se não previamente extirpados).

Os sarcomas da vulva tendem a recorrer localmente, em particular se a ressecção inicial não for extensa e sofrer metástase para o fígado e pulmões.

Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D et al. Vulvar squamous cell carcinoma in Young women: a clinicopathologic study of 21 cases. *Gynecol Oncol* 2002;84:94-101. PMID: 11748983.

American Joint Committee on Cancer. Vulva. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010.

Beller U, Quinn MA, Benedet JL, et al. Carcinoma of the vulva. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl. 1):S7-27. PMID: 17161169.

- Beller U, Sideri M, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the vagina. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:141-152. PMID: 11385774.
- Gadducci A, Clonini L, Romanini A, Fanucchi A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60:227-241. PMID: 16945551.
- Gonzalez Bosquet J, Kinney WK, Russell AH, Gaffey TA, Magrina JF, Podratz KC. Risk of occult inguinofemoral lymph node metastasis from squamous carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:419-424. PMID: 12957253.
- Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA, et al. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005;97:828-833. PMID: 15896831.
- Hillemans P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of diferente treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol* 2006;100:271-275. PMID: 16169064.
- Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenacker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000;45:613-615. PMID: 10986677.
- Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107:1018-1022. PMID: 16648405.
- Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, Tian C, Homesley H. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114:537-546. PMID: 19701032.
- Leminen A, Forss M, Paavonen J. Wound complications in patients with carcinoma of the vulva. Comparison between radical and modified vulvectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;93:193-197. PMID: 11074142.
- Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1007-1013. PMID: 11072157.
- Rodolakis A, Diakomanolis E, Vlachos G, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)—diagnostic and therapeutic challenges. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:317-322. PMID: 12807248.
- Rouzier R, Haddad B, Atallah D, Dubois P, Paniel BJ. Surgery for vulvar cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:869-878. PMID: 16286833.
- Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:206-214. PMID: 16081147.
- Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807-810. PMID: 16419625.
- Stang A, Streller B, Eisinger B, Jokcel KH. Population-based incidence rates of malignant melanoma of the vulva in Germany. *Gynecol Oncol* 2005;96:216-221. PMID: 15589604.
- Sugiyama VE, Chan KJ, Shin JY, Berek JS, Osann K, Kapp DS. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol* 2007;110:296-301. PMID: 17666603.
- Van de Nieuwenhof, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68:131-156. PMID: 18406622.

Van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005;97:645-651. PMID: 15863172.

DOENÇA PRÉ-INVASIVA DA VAGINA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Quase todas as lesões da neoplasia intraepitelial vaginal são assintomáticas.
- ▶ As lesões muitas vezes acompanham infecção por HPV; assim, as pacientes podem se queixar de verrugas vulvares. Um esfregaço de Papanicolaou anormal é, em geral, o primeiro sinal da doença.
- ▶ O diagnóstico é feito por exame colposcópico da vagina com uma biópsia direcionada.
- ▶ O exame colposcópico da vagina pode ser de difícil execução, em particular se uma histerectomia já foi feita, porque as lesões podem se esconder dentro dos recessos da cúpula vaginal.
- ▶ Técnicas similares àsquelas usadas para o exame colposcópico da cérvix são usadas para o exame da vagina.
- ▶ Após a aplicação de 3-5% de ácido acético à vagina, uma lesão sob o colposcópio pode parecer como um epitélio branco e pode apresentar mosaicismo e pontuação.
- ▶ A solução de Lugol também pode ajudar a identificar as bordas de uma lesão.
- ▶ As lesões estão muitas vezes localizadas ao longo das bordas vaginais; elas podem ter uma aparência saliente ou ter espículas.
- ▶ Como o processo da doença tende a ser multifocal, um exame minucioso da vagina a partir do introito até o ápice deve ser conduzido.

Considerações gerais

A neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) pode ocorrer como uma lesão isolada, mas a doença multifocal é mais comum. Embora pouco se saiba sobre a história natural da NIVA, ela é tida como similar àquela da neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Muitas pacientes podem ter lesões neoplásicas intraepiteliais similares envolvendo a cérvix ou a vulva. Pelo menos metade até dois terços das pacientes com NIVA foram tratadas para doença similar na cérvix ou na vulva. Além disso, a NIVA pode reaparecer vários anos mais tarde, tornando necessário o acompanhamento a longo prazo nessas pacientes. Vários investigadores têm reconhecido um “efeito de campo” envolvendo o epitélio escamoso do trato genital inferior incluindo a cérvix, vagina e

vulva, simultaneamente afetadas pelo mesmo agente carcinogênico. A vagina carece de uma zona de transformação, enquanto, na cérvix, as células epiteliais imaturas são infectadas com HPV. O terço superior da vagina é onde a maioria dessas lesões é diagnosticada. Assim como na neoplasia intraepitelial cervical e vulvar, vários investigadores têm descoberto que o tabagismo está associado com um aumento no risco de NIVA de alto grau. Ainda existe controvérsia sobre o papel da irradiação anterior na patogênese da neoplasia vaginal.

As lesões condilomatosas do trato genital inferior muitas vezes demonstram displasias associadas. Por esta razão, deve ser executada uma biópsia do crescimento condilomatoso da vagina antes do tratamento.

► Patogênese

Igual a outras neoplasias intraepiteliais que ocorrem no trato genital inferior, a NIVA é caracterizada por uma perda de maturação da célula epitelial. Isto está associado com hiperplasia nuclear e pleomorfismo com aglomeração celular. A espessura da anormalidade epitelial designa as várias lesões como NIVA I, II ou III. A NIVA III é idêntica ao carcinoma *in situ* da vagina.

► Tratamento

A modalidade primária de tratamento para a NIVA é excisão cirúrgica ou ablação a *laser* com dióxido de carbono. As lesões NIVA I geralmente não requerem tratamento, uma vez que normalmente regredem, e geralmente a observação clínica próxima é suficiente. A NIVA II e III pode ser tratada por ablação a *laser* ou excisão. As lesões de NIVA III estão muito mais vezes associadas com uma lesão invasiva inicial; portanto, a amostragem adequada deve ser feita antes que qualquer procedimento ablativo seja executado. Se a lesão for focal, ela é mais bem removida em sua totalidade com excisão local. Quando o carcinoma *in situ* da cérvix se estende para a parte superior da vagina, o terço superior da vagina pode ser removido no momento da histerectomia. Se a doença multifocal estiver presente, uma vaginectomia total pode ser feita com reconstrução vaginal com um enxerto de pele parcial. O 5-FU tópico também pode ser usado no tratamento da NIVA multifocal. Aproximadamente 80% das pacientes podem esperar ter evidência da regressão da doença após 1 a 2 cursos de tratamento. Várias pequenas séries também registraram sucesso no uso de aplicação tópica de imiquimod para o tratamento da NIVA de alto grau, embora o tratamento permaneça sob investigação.

► Acompanhamento

A NIVA tende a ser multifocal, com envolvimento, em muitos casos, da cérvix e da vulva. Estas lesões podem ser de difícil erradicação com apenas uma modalidade de tratamento ou sessão de tratamento. Este grupo de pacientes deve ser monitorado de perto a cada 4-6 meses com esfregaços citológicos e teste para HPV e exame não apenas da vagina, mas de todo o trato genital inferior.

CÂNCER DA VAGINA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Assintomático: citologia vaginal anormal.
- Precoce: hemorragia indolor proveniente do tumor ulcerado.
- Tardio: hemorragia, dor, perda de peso, edema.

► Considerações gerais

Os cânceres primários da vagina são raros, representando aproximadamente 0,3% dos cânceres ginecológicos. Aproximadamente 85% são cânceres de células escamosas, e o restante, em ordem decrescente de frequência, são adenocarcinoma, sarcomas e melanomas. Um tumor não deve ser considerado um câncer vaginal primário a menos que a cérvix não esteja envolvida ou esteja apenas minimamente envolvida por um tumor que surge claramente na vagina. Por convenção, qualquer malignidade envolvendo a cérvix e a vagina que seja histologicamente compatível com uma origem em qualquer um dos órgãos é classificada como câncer cervical. O carcinoma secundário da vagina é observado com mais frequência do que os cânceres vaginais primários. Tumores secundários, ou metastáticos, podem surgir a partir do câncer cervical, endometrial ou ovariano, câncer de mama, doença trofoblástica gestacional, câncer colorretal ou câncer urogenital ou vulvar. A extensão do câncer cervical para a vagina é provavelmente a malignidade mais comum envolvendo a vagina. Em geral, o carcinoma vaginal invasivo partilha os mesmos fatores de risco que a neoplasia cervical, como tabagismo, infecção por HPV, vários parceiros sexuais e uma história de neoplasia do trato genital inferior. Além disso, a exposição *in utero* ao dietilestilbestrol (DES) está associada com um risco aumentado de adenocarcinoma vaginal primário, a chamada variante da célula clara.

► Patogênese

O carcinoma de célula escamosa pode ser ulcerativo ou exofítico. Ele geralmente envolve a parede posterior do terço superior da vagina, mas pode ser multicêntrico. Pode ocorrer a invasão direta da bexiga ou do reto. A incidência de metástases de linfonodos está diretamente relacionada com o tamanho do tumor. A rota das metástases nodais depende da localização do tumor na vagina. Os tumores no terço inferior sofrem metástase como câncer da vulva, primariamente para os linfonodos inguinais (Figura 47-8). Os cânceres da parte superior da vagina, que é o local mais comum, sofrem metástase de modo idêntico ao câncer da cérvix. A drenagem linfática da vagina consiste em uma fina tela capilar na mucosa e submucosa com anastomoses múltiplas. Como consequência, as lesões no terço médio da vagina podem sofrer metástase para os linfonodos inguinais ou diretamente para os linfonodos pélvicos profundos.

Os adenocarcinomas são responsáveis pela grande maioria das malignidades vaginais primárias em pacientes jovens



▲ **Figura 47-8** Câncer epidermoide ulcerado do terço inferior da vagina.

e podem surgir em áreas de adenose vaginal, endometriose, resquícios do ducto de Wolff ou glândulas periuretrais. Além disso, a variante da célula clara tem estado associada com uma história de exposição *in utero* ao DES (Figura 47-9) com uma idade média de 19 anos no diagnóstico. O risco de desenvolver adenocarcinoma da célula clara por volta dos 24 anos de idade tem sido calculado como estando entre 0,14 e 1,4 por 1.000 fetos femininos expostos.

Os melanomas da vagina são raros e mais frequentemente surgem a partir da superfície anterior e terço inferior da vagina e quase sempre ocorrem nas pacientes de origem caucasiana. Os nevos raramente ocorrem na vagina; portanto, qualquer lesão pigmentada da vagina deve ser excisada ou sofrer biópsia. Os melanomas vaginais primários se comportam agressivamente e tendem a recorrer localmente, com disseminação distante e sobrevida baixa a longo prazo.

O sarcoma vaginal primário mais comum é o rabdomiossarcoma embrionário, ou sarcoma botrioide, um tumor altamente agressivo que ocorre na infância ou primeira infância, substituindo a mucosa vaginal com massas polipoides, edematosas, "iguais à uva", que podem se salientar a partir do introito vaginal. O resultado destas pacientes tem melhorado com o advento do tratamento por multimodalidades com quimioterapia, cirurgia e radioterapia. Leiomiossarcoma, sarcomas estromais endometriais e carcinomas ocorrem em mulheres mais velhas. A parede vaginal anterior superior é o local de origem mais comum. A



▲ **Figura 47-9** Um adenocarcinoma de célula clara da vagina em uma paciente de 19 anos de idade. A lesão se encontra na parede posterior do terço superior da vagina.

aparência destes tumores depende do tamanho e da extensão da doença no momento do diagnóstico. Em geral, os melanomas e sarcomas se disseminam como o câncer de célula escamosa, embora a disseminação hematogênica com metástases hepáticas e pulmonares seja mais comum.

O adenocarcinoma metastático para a vagina pode surgir a partir da uretra, da glândula de Bartholin, do reto ou da bexiga, da cavidade endometrial, da endocérvice, ou de um ovário, ou pode ser metastático de um local distante. O hipernefoma do rim caracteristicamente sofre metástase para o terço inferior da parede anterior da vagina.

► Achados clínicos

O câncer vaginal é muitas vezes assintomático, descoberto por meio do exame citológico vaginal de rotina e confirmado por biópsia após delineamento da localização e extensão do tumor por meio da colposcopia.

O sangramento vaginal na pós-menopausa e/ou pós-relação sexual é o sintoma presente mais comum. Outros sintomas comuns incluem secreção vaginal, uma massa vaginal ou sintomas urinários. Aproximadamente 50% das pacientes com câncer vaginal invasivo se apresentam para exame em 6 meses após os sintomas serem observados. Menos comumente, os tumores avançados podem colidir contra o reto ou bexiga ou se estender para a parede pélvica, causando dor ou edema na perna.

Um diagnóstico de câncer primário da vagina não pode ser estabelecido a menos que a metástase de outra fonte seja eliminada. Uma história e um exame físico completos devem ser feitos, incluindo um exame pélvico minucioso, exame citológico cervical, biópsia endometrial quando indicada, inspeção completa da vagina, incluindo colposcopia e biópsia do tumor vaginal. O exame bimanual cuidadoso com palpação de todo o comprimento da vagina pode detectar pequenos nódulos da

Quadro 47-2 Estadiamento do carcinoma da vagina da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

Carcinoma pré-invasivo	
Estádio 0	Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma intraepitelial
Carcinoma pré-invasivo	
Estádio I	O carcinoma está limitado à mucosa vaginal.
Estádio II	O carcinoma tem envolvido o tecido subvaginal, mas não se estendeu para a parede pélvica.
Estádio III	O carcinoma se estendeu para a parede pélvica.
Estádio IV	O carcinoma se estendeu além da pelve verdadeira ou envolveu a mucosa da bexiga ou o reto. Um edema bolhoso como tal não permite a alocação de um caso para o estágio IV.
Estádio IVA	Disseminação do crescimento para órgãos adjacentes
Estádio IVB	Disseminação para órgãos distantes

Reimpresso, com permissão, de Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:209-262.

submucosa não visualizados durante o exame. A biópsia deve ser executada para estabelecer um diagnóstico histológico.

O sistema de estadiamento para o câncer da vagina é clínico e não cirúrgico (Quadro 47-2).

► Diagnóstico diferencial

Os tumores benignos da vagina são incomuns, geralmente císticos, surgem dos ductos mesonéfricos (de Wolff) ou paramesonéfricos e são geralmente um achado incidental no exame da parede anterolateral da vagina (cisto do ducto de Gartner).

Uma lesão ulcerativa pode ocorrer no local do trauma direto, após uma reação inflamatória causada pela retenção prolongada de um pessário ou outro corpo estranho ou, ocasionalmente, após uma queimadura química. A doença venérea granulomatosa raramente afeta a vagina, mas pode ser diagnosticada com estudos laboratoriais adequados e uma biópsia.

A endometriose que penetra o fundo de saco de Douglas na parte superior da vagina não pode ser diferenciada do câncer, exceto pela biópsia.

► Tratamento

Após a confirmação da doença por meio da biópsia, todas as pacientes devem se submeter a um exame físico detalhado e avaliação da extensão da doença local ou metastática. A avaliação de pré-tratamento pode incluir os seguintes estudos: radiografia torácica, pielograma intravenoso, cistoscopia, proctossigmoidoscopia e exame de TC do abdome e pelve. O tratamento ideal das pacientes com câncer vaginal invasivo é ainda controverso e deve levar em consideração a proximidade das estruturas adjacentes que eliminam uma margem cirúrgica adequada e o desejo de

preservar uma vagina funcional. Em geral, a cirurgia é reservada para aquelas pacientes com lesões de estágio I que afetam a parte superior da vagina incorporando uma histerectomia radical com uma vaginectomia superior e uma linfadenectomia pélvica bilateral se a histerectomia não tiver sido previamente realizada. Por outro lado, o tratamento consiste em radioterapia primária com braquiterapia para pequenas lesões superficiais e radioterapia com feixe externo com ou sem radioterapia intracavitária para lesões maiores. A terapia intersticial é comumente utilizada a menos que exista uma pequena lesão na cúpula, que pode ser apropriadamente manejada por um implante ovoide e em tandem.

Para cânceres localmente avançados, devido aos resultados não significativos associados com a radioterapia isolada, a sensibilização da quimioterapia simultânea tem sido proposta, embora os dados ainda não sejam suficientes. Um procedimento de exenteração com remoção da vagina, útero, tubas, ovários, reto, pelve e/ou bexiga e uretra com ou sem a reconstrução vaginal pode ser considerado para pacientes com uma recorrência central após a radioterapia ou pacientes selecionadas com tumores de estágio IVA, especialmente se uma fistula retovaginal ou vesicovaginal estiver presente.

Os princípios de tratamento do adenocarcinoma primário da vagina são idênticos àqueles para o câncer de célula escamosa. Contudo, a terapia preferida para o carcinoma de célula clara da vagina e da cérvix em mulheres jovens ainda não foi estabelecida. Aproximadamente 60% dos tumores ocorrem na porção superior da vagina e o restante ocorre na cérvix. A incidência de metástases nodais é de aproximadamente 18% na doença de estágio I e 30% ou mais na de estágio II. Se a doença for encontrada suficientemente cedo e estiver confinada à parte superior da vagina e da cérvix, a histerectomia abdominal radical, a vaginectomia superior e a linfadenectomia pélvica com preservação do ovário podem ser feitas. As lesões mais avançadas são tratadas com irradiação.

Para o sarcoma botrioide, a radioterapia primária e a excisão local têm historicamente produzido resultados insatisfatórios. A quimioterapia primária com vincristina, dactinomicina e ciclofosfamida mais radioterapia tem levado a excelentes resultados no tratamento das pacientes com esta doença. O melanoma da vagina pode ser tratado com radioterapia, excisão conservadora e/ou cirurgia radical.

► Prognóstico

O tamanho e o estágio da doença no momento do diagnóstico são os indicadores prognósticos mais importantes nos cânceres de célula escamosa. A taxa de sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 77% nas pacientes com doença de estágio I, 45% nas pacientes com doença de estágio II, 31% nas pacientes com doença de estágio III e 18% nas pacientes com doença de estágio IV.

Melanomas — mesmo aqueles pequenos — são extremamente malignos e poucos respondem à terapia. O tumor recorre localmente e sofre metástase para o fígado e os pulmões. A quimioterapia e a imunoterapia foram usadas como tratamento adjunto.

Muito poucos sarcomas da vagina foram relatados para produzir dados de sobrevida. Com exceção do sarcoma botrioide, esses tumores têm uma propensão para recorrência local e metástases distantes, e o prognóstico é em geral ruim.

- Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classification and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209-262. PMID: 11041682.
- Cardosi RJ, Speights A, Florica JV, Grendys EC Jr., Hakam A, Hoffman MS. Bartholin's gland carcinoma: a 15-year experience. *Gynecol Oncol* 2001;82:247-251. PMID: 11531274.
- Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:108-113. PMID: 11809252.
- Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002;84:263-270. PMID: 11812085.
- De Koning MN, Waddell K, Magyezi J, et al. Genital and cutaneous human papillomavirus (HPV) types in relation to conjunctival squamous cell neoplasia: a case-control study in Uganda. *Infect Agent Cancer* 2008;3:12. PMID: 18783604.
- Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;65:138-147. PMID: 15850914.
- Frega A, French A, Piazze J, Cerekja A, Vetrano G, Moscarini M. Prediction of persistente vaginal intraepithelial neoplasia in previously hysterectomized women by high-risk HPV DNA detection. *Cancer Lett* 2007;249:235-241. PMID: 17070990.
- Hellman K, Lundell M, Silfversward C, Nilsson B, Hellstrom AC, Frankendal B. Clinical and histopathologic factors related to prognosis in primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1201-1211. PMID: 16803507.
- Iavazzo C, Pitsouni E, Athanasiou S, Falagas ME. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:3-10. PMID: 18222451.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300. PMID: 20610543.
- Samant R, Lau B E C, Le T, Tam T. Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using cis-platinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:746-750. PMID: 17512130.
- Sherman JF, Mount SL, Evans MF, Skelly J, Simmons-Arnold L, Eltabbakh GH. Smoking increases the risk of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia in women with oncogenic human papillomavirus. *Gynecol Oncol* 2008;110:396-401. PMID: 18586314.
- Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VAIN). *Am J Surg Pathol* 2006;30:1513-1518. PMID: 17122506.
- Tjalma WA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, Naik R, Nordin AJ, Weyler JJ. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 2001;81:360-365. PMID: 11371123.
- Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, et al. Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Int J Cancer* 2007;121:356-360. PMID: 17390375.
- Vinokurova S, Wentzensen N, Eienkel J, et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1816-1821. PMID: 16368943.
- Von Gruenigen VE, Gibbons HE, Gibbins K, Jenison EL, Hopkins MP. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109:942-947. PMID: 17400858.

Distúrbios pré-malignos e malignos da cérvix

Christine H. Holschneider, MD

48

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A cérvix muitas vezes aparece macroscopicamente normal.
- ▶ Infecção com o papilomavírus humano está presente.
- ▶ Células displásicas ou de carcinoma *in situ* são observadas em uma preparação de esfregaço citológico (esfregaço de Papanicolaou tradicional ou citologia baseada em líquido).
- ▶ O exame colposcópico revela uma zona de transformação atípica com epitélio espessado, pontilhado grosseiro, ou padrões de mosaico dos capilares superficiais.
- ▶ Área não corada por iodo (Schiller positivo) de epitélio escamoso é típica.
- ▶ Diagnóstico por biópsia de neoplasia intraepitelial cervical (displasia ou carcinoma *in situ*).

▶ Considerações gerais

A neoplasia intraepitelial escamosa do trato genital inferior é muitas vezes multicêntrica (i.e., afeta muitos locais anatômicos que embriologicamente são derivados do mesmo epitélio anogenital): neoplasia intraepitelial cervical (NIC), neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA, ver Capítulo 47), neoplasia intraepitelial vulvar (NIV, ver Capítulo 47) e neoplasia intraepitelial perianal (NIPA). Aproximadamente 10% das mulheres com NIC possuem neoplasia pré-invasiva concomitante da vulva, da vagina ou do ânus. Inversamente, 40-60% das pacientes com NIV ou NIVA possuem NIC em sincronia ou metacronia.

NIC, antigamente chamada de displasia, significa crescimento e desenvolvimento desordenados do revestimento epitelial da cérvix. Existem vários graus de NIC. Displasia leve, ou NIC I, é definida como crescimento desordenado do terço inferior do revestimento epitelial. A maturação anormal dos dois terços inferiores do revestimento é chamada de displasia moderada, ou NIC II. Displasia grave, NIC III, compreende mais de dois terços

da espessura epitelial, com carcinoma *in situ* (CIS) representando dismaturidade de espessura total. Enquanto as lesões avaliadas histologicamente são caracterizadas utilizando a nomenclatura NIC, os esfregaços citológicos são classificados de acordo com o sistema de Bethesda, que teve sua revisão mais recente em 2001. Em poucas palavras, células escamosas atípicas são divididas naquelas de significância não determinada (ASC-US) e naquelas nas quais uma lesão de alto grau não pode ser excluída (ASC-H). A lesão intraepitelial escamosa de grau baixo (LSIL) compreende mudanças citológicas consistentes com atipia cilocítica ou NIC I. A lesão intraepitelial escamosa de grau alto (HSIL) denota os achados citológicos correspondentes a NIC II e NIC III. Pode-se suspeitar de NIC devido a um esfregaço citológico anormal, mas o diagnóstico é estabelecido por biópsia cervical. A regressão espontânea, especialmente de NIC I, ocorre em um número significativo de pacientes, permitindo manejo expectante com esfregaços citológicos em série na paciente com acompanhamento adequado. Uma determinada porcentagem de lesões de grau alto irá progredir para um câncer invasivo se não tratada. Como atualmente não é possível prever quais lesões irão progredir, recomenda-se que todas as pacientes com NIC II e NIC III sejam tratadas quando diagnosticadas. As únicas duas exceções para essa recomendação dizem respeito a adolescentes, nas quais a NIC II pode ser acompanhada, visto que a regressão espontânea é substancial e o risco de câncer quase zero, bem como às mulheres grávidas, nas quais o tratamento deve ser adiado para o período pós-parto.

▶ Patogênese

Os números de prevalência para NIC variam de acordo com as características socioeconômicas e a área geográfica da população estudada, desde 1,05% em algumas clínicas de planejamento familiar até 13,7% em mulheres que procuram clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). A NIC é mais comumente detectada em mulheres na faixa dos 20 anos; o pico da incidência de CIS é em mulheres com idades entre 25 e 35 anos, ao passo que a incidência de câncer cervical aumenta mais significativamente após os 40 anos.

Os fatores de risco epidemiológicos para NIC são similares àqueles para câncer cervical e incluem múltiplos parceiros

sexuais, início precoce da atividade sexual, um parceiro sexual de alto risco (história de múltiplas parceiras sexuais, infecção por papilomavírus humano [HPV], neoplasia do trato genital inferior, ou exposição sexual prévia a alguém com neoplasia cervical), uma história de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), tabagismo, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), outras formas de imunossupressão, multiparidade e uso de pílula contraceptiva oral de longo prazo.

Os HPVs são o fator etiológico principal no desenvolvimento de NIC e de câncer cervical. De fato, os fatores de risco comportamentais e sexuais para neoplasia cervical, na maioria, tornam-se estatisticamente insignificantes como variáveis independentes após ajuste para infecção por HPV. As análises de lesões de neoplasia cervical mostram a presença de HPV em mais de 80% de todas as lesões NIC e em 99,7% de todos os cânceres cervicais invasivos. Os dois tipos mais comuns de HPV de alto risco são o HPV-16, encontrado em 50-70% dos cânceres cervicais e o HPV-18, encontrado em 7-20% dos casos.

A infecção por HPV é extremamente comum e varia com a idade da paciente. Nos Estados Unidos, a prevalência de infecção por HPV detectável aumenta de 1% em recém-nascidos, para 20% em adolescentes, até 40% em mulheres entre 20 e 29 anos de idade, com um declínio lento depois disso para um platô de 5% em mulheres com 50 anos ou mais. O risco de infecção por HPV no transcorrer da vida das mulheres é de aproximadamente 50-80%. Os preservativos não são tão protetores contra HPV como são contra as DSTs, porque a transmissão pode ocorrer por contato labial-escrotal. O uso regular e consistente de preservativo é necessário para atingir uma proteção de 60% contra infecção.

Existem cerca de 130 tipos de HPV, aproximadamente 30-40 dos quais infectam o epitélio anogenital. Com base no seu potencial maligno, os subtipos de HPV são classificados em tipos de baixo risco e de alto risco. Os tipos de HPV de baixo risco (p. ex., tipos 6, 11, 42, 43 e 44) estão associados com condilomas e com lesões de grau baixo (NIC I), ao passo que os tipos de HPV de alto risco (p. ex., os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) estão associados com câncer invasivo, além de lesões de grau alto (NIC II e NIC III).

Mais de 90% das mulheres imunocompetentes terão uma resolução espontânea de sua infecção por HPV durante um período de dois anos e apenas aproximadamente 5% terão NIC citologicamente detectável. Cerca de 10% das mulheres terão uma infecção por HPV de alto risco persistente, que as coloca em risco aumentado de desenvolver NIC II/III e câncer cervical.

A vasta maioria das mulheres infectadas com HPV não desenvolve NIC ou câncer cervical. Isso sugere que a infecção com HPV isolada é insuficiente para o desenvolvimento de NIC ou de câncer cervical e salienta a importância de outros cofatores, como tabagismo ou imunossupressão.

O tabagismo e a infecção por HPV possuem efeitos sinérgicos sobre o desenvolvimento de NIC, e o tabagismo está associado com um aumento de 2 a 4 vezes no risco relativo de desenvolvimento de câncer cervical. Os carcinógenos da fumaça do cigarro se acumulam localmente no muco cervical, e a exposição cumulativa conforme mensurada por maços-anos fumados está relacionada ao risco de desenvolvimento de NIC ou de CIS.

Contudo, os mecanismos pelos quais o tabagismo contribui para carcinogênese cervical são pouco compreendidos.

A incidência de neoplasia cervical é aumentada em mulheres infectadas por HIV, que, em alguns estudos, possuem uma incidência de 20-30% de NIC colposcopicamente confirmada. Com o aumento da imunossupressão, há um risco maior de nova infecção por HPV, infecção por HPV persistente e neoplasia cervical progressiva. Desde 1993, o câncer cervical invasivo foi incluído como uma doença indicativa de aids.

► Prevenção

A. Vacinação contra HPV

Duas vacinas para HPV estão atualmente aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA), uma vacina quadrivalente (Gardasil) contra HPV-16, -18, -6 e -11 e uma vacina bivalente (Cervarix) contra HPV-16 e -18. Nos ensaios clínicos, a eficácia dessas vacinas para prevenir NIC II ou mais grave devido aos tipos de HPV incluídos na vacina foi de 93-100% na população de estudo que não teve HPV. Em todas as coortes de estudo (aquelas com ou sem infecção prévia por HPV), a eficácia de qualquer vacina para prevenir NIC II ou mais grave foi de apenas 30-44%. Entre as populações que não tiveram HPV, essas vacinas também forneceram aproximadamente 20-50% de proteção contra NIC II ou mais grave devido aos tipos de HPV sem vacina. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomenda que todas as meninas de 11-12 anos de idade devem receber rotineiramente vacinação contra HPV, bem como meninas e mulheres entre 13 e 26 anos que ainda não foram vacinadas (população de alcance) e meninas de 9 anos, se indicado. Em 2009, a FDA aprovou o uso da vacina quadrivalente em homens, e o ACIP afirma que a vacina quadrivalente pode ser dada para homens entre 9 e 26 anos para reduzir sua probabilidade de adquirir verrugas genitais e prevenir o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial anal e câncer anal.

Essas vacinas para HPV são profiláticas e não terapêuticas. Assim, a imunização com vacina de HPV é mais eficaz em mulheres ou homens que não tenham sido infectados com HPV (p. ex., antes da iniciação sexual). Essas recomendações não são alteradas se uma menina ou mulher no grupo etário qualificado tiver um Papanicolaou anormal ou um teste de HPV positivo pela seguinte razão: aproximadamente na metade da segunda década de vida, 25% das mulheres têm teste positivo para um dos quatro tipos de HPV na vacina quadrivalente, mas apenas 1% de teste positivo para HPV-16 e -18, e apenas 0,1% de teste positivo para todos os quatro tipos de HPV. Assim, a vacina de HPV bivalente ou quadrivalente deve oferecer benefício para quase todos os indivíduos na variação de idade indicada. Não há evidência de que a vacina de HPV seja perigosa durante a gravidez, contudo, não é recomendada devido aos dados de segurança limitados. As mulheres que iniciaram a série de vacinação mas engravidaram antes da conclusão ou as mulheres que receberam a vacinação antes de saberem que estavam grávidas devem ser tranquilizadas e aconselhadas a retomarem a série de vacinação após o parto. É seguro oferecer vacinação contra HPV durante a lactação.

B. Rastreamento para NIC e câncer cervical

Após a implementação de programas de rastreamento baseados na população e de tratamento de doença pré-invasiva e invasiva precoce, houve uma redução de 75% na incidência e na mortalidade de câncer cervical em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, mais da metade das mulheres que desenvolvem câncer cervical nunca fizeram citologia cervical, foram rastreadas apenas esporadicamente, ou não foram rastreadas nos cinco anos anteriores. É fundamental que as mulheres, vacinadas ou não, sigam as diretrizes atuais de rastreamento de câncer cervical.

1. Rastreamento de citologia cervical — Em 2012 foram liberadas recomendações novas e de uma forma geral consistentes de rastreamento de câncer cervical para a população geral, vacinada e não vacinada contra HPV, por dois grupos separados: a U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) e a participação multidisciplinar da American Cancer Society, a American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, e a American Society for Clinical Pathology (ACS/ASCCP/ASCP).

A. INÍCIO DO RASTREAMENTO — O rastreamento por citologia cervical não deve iniciar antes dos 21 anos, independentemente da idade de início da atividade sexual. Essa recomendação é baseada no fato de que o câncer cervical invasivo é muito raro em mulheres com menos de 21 anos de idade, ainda que haja potencial significativo para efeitos adversos associados com o acompanhamento de citologia cervical anormal, incluindo ansiedade, custo, morbidade e consequências a longo prazo de uso excessivo de procedimentos de acompanhamento. Nas mulheres jovens, há uma alta prevalência de infecção por HPV logo após o início da relação sexual, comumente associada com citologia cervical anormal e seguida por uma taxa de depuração espontânea subsequente muito alta de infecção por HPV e displasia.

B. FREQUÊNCIA DE RASTREAMENTO — O rastreamento de citologia cervical é recomendado a cada três anos para mulheres de 21-29 anos. O teste de HPV não deve ser realizado nesse grupo de idade. As mulheres com 30 anos ou mais devem ser rastreadas com citologia e coteste de HPV a cada cinco anos ou citologia isolada a cada três anos.

C. DESCONTINUAÇÃO DO RASTREAMENTO — O rastreamento deve ser descontinuado em mulheres com mais de 65 anos de idade com rastreamento consecutivo negativo nos 10 anos precedentes. O rastreamento não deve ser retomado por nenhuma razão. Contudo, as mulheres que completaram seu acompanhamento pós-tratamento para NIC II/III ou mais grave devem continuar fazendo rastreamento de rotina por pelo menos 20 anos, mesmo que estenda o rastreamento além dos 65 anos de idade. O teste de citologia deve ser descontinuado em mulheres que fizeram uma histerectomia total e não têm uma história prévia de NIC II/III ou pior. A evidência de rastreamento prévio negativo adequado não é requerida.

D. POPULAÇÕES ESPECIAIS — Com base nas diretrizes do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) de 2009, as mulheres HIV-positivas devem ser rastreadas duas vezes no primeiro ano após o diagnóstico e depois anualmente.

As mulheres que são imunossuprimidas por outras razões ou tiveram exposição ao dietilestilbestrol (DES) *in utero* devem ser rastreadas anualmente.

Conforme abordado previamente, os resultados do teste de Papanicolaou são relatados usando a nomenclatura de Bethesda de 2001.

2. Teste de HPV — Atualmente, existem dois testes de HPV aprovados pela FDA na prática clínica. Eles testam a presença de um ou mais de 13 ou 14 tipos de HPV de alto risco. O teste de HPV de alto risco está sendo usado atualmente nos Estados Unidos para rastreamento de câncer cervical nos seguintes cenários:

- Como um teste de rastreamento para citologia cervical de células escamosas atípicas de significância indeterminada (ASC-US) em mulheres com 21 anos de idade ou mais, com teste de HPV-reflexo no conservante residual da citologia em meio líquido.
- Como um teste de rastreamento para lesões intraepiteliais escamosas de grau baixo (LSIL) em mulheres na pós-menopausa.
- Como um teste de acompanhamento após NIC I ou colposcopia negativa em mulheres com ASC-US, ASC-H, LSIL ou células glandulares atípicas (AGCs).
- No acompanhamento após tratamento para NIC II/III.
- Como um adjunto da citologia para o rastreamento primário em mulheres com mais de 30 anos. O teste de HPV combinado com um esfregaço de citologia cervical foi aprovado como uma abordagem de rastreamento primário na paciente com 30 anos ou mais, que ainda tem seu útero e não tem imunossupressão. Se os dois resultados forem negativos, o rastreamento combinado não deve ser repetido por cinco anos. Se o teste de citologia e o de HPV forem positivos, o rastreamento para colposcopia ocorre conforme descrito anteriormente. Se a citologia for normal, mas o teste de HPV for positivo, recomenda-se repetir o teste de citologia e de HPV em 6-12 meses, com colposcopia naquele ponto se qualquer um dos testes for anormal. Teste específico do tipo para HPV-16 e HPV-18 foi aprovado recentemente pela FDA e pode ser utilizado como um adjunto para mulheres com resultados citológicos negativos mas teste de HPV de alto risco positivo.

3. Rastreamento visual nos cenários de poucos recursos

— A inspeção visual da cérvice está sendo utilizada como uma ferramenta de rastreamento em cenários de poucos recursos sem acesso ao teste de HPV ou ao rastreamento por citologia. Ele tem especificidade limitada, mas é econômico e fornece resultados imediatos. A inspeção visual pode ser realizada por inspeção visual direta ou realizando-se cervicoscopia utilizando ácido acético, azul de toluidina, ou solução iodada de Lugol como um adjunto.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Geralmente não existem sinais ou sintomas de NIC e o diagnóstico é muitas vezes baseado nos achados de biópsia após um esfregaço de citologia cervical anormal de rotina. Como a displasia

de alto grau é uma fase transitória na patogênese de muitos cânceres cervicais, a detecção precoce seguindo as diretrizes de rastreamento descritas previamente é extremamente importante. Se, durante o exame pélvico, uma lesão cervical for visualizada, deve-se fazer uma biópsia imediatamente.

B. Patologia

No exame citológico, a célula displásica é caracterizada por anaplasia, uma razão nuclear-citoplásmica aumentada (i.e., o núcleo é maior), hipercromatismo com mudanças na cromatina nuclear, multinucleação e anormalidades na diferenciação.

Histologicamente, o envolvimento de vários graus de espessura do epitélio escamoso estratificado é típico de displasia. As células são anaplásicas e hipercromáticas e mostram uma perda de polaridade nas camadas mais profundas, bem como figuras mitóticas anormais em números aumentados. Alterações epiteliais benignas, particularmente aquelas de natureza inflamatória, os efeitos citopáticos do HPV e os artefatos técnicos podem ser confundidos para NIC I e NIC II.

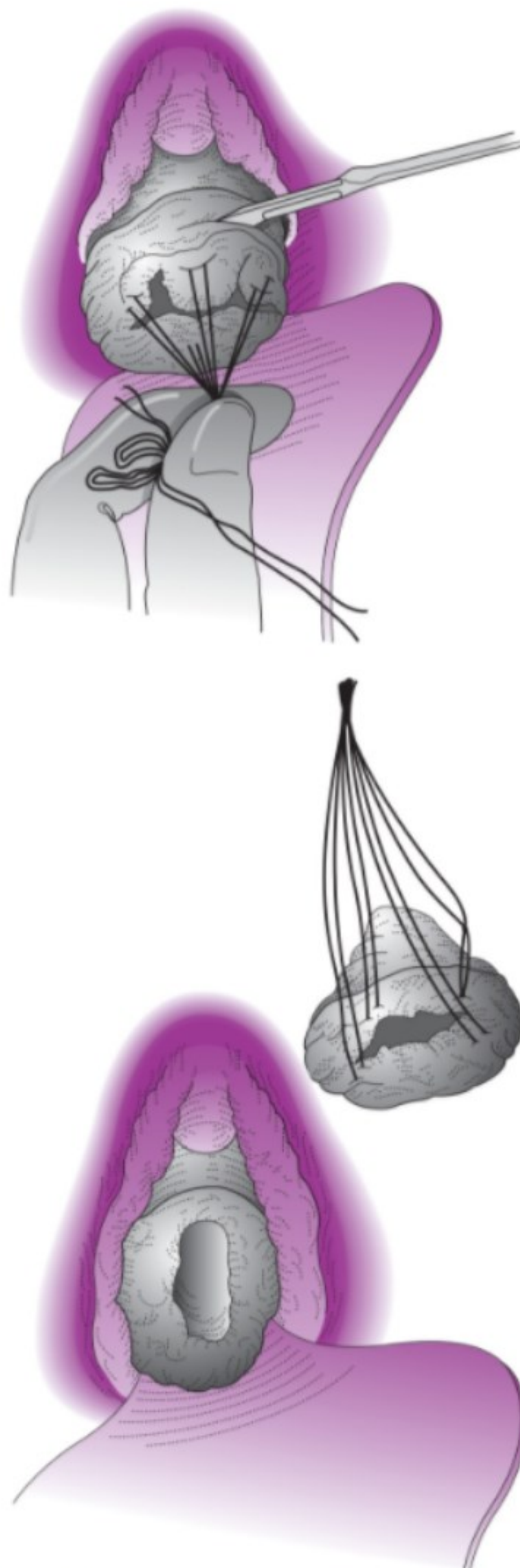
O epitélio colunar das glândulas endocervicais secretoras de muco também pode sofrer transformação neoplásica. O adenocarcinoma *in situ* (ACIS) é definido como a presença de glândulas endocervicais revestidas por epitélio colunar atípico que se assemelha citologicamente às células de adenocarcinoma endocervical mas que ocorrem na ausência de invasão estromal. O diagnóstico de ACIS só pode ser feito por biópsia por conização.

C. Exames especiais

Todos os testes de citologia cervical anormais requerem avaliação adicional, como inspeção visual da cérvice, repetição da citologia, teste de HPV, coloração com solução iodada de Lugol (teste de Schiller) ou com azul de toluidina, colposcopia, biópsia direcionada, amostra endocervical ou conização diagnóstica (ver a seção Tratamento) (Fig. 48-1). O objetivo é excluir a presença de carcinoma invasivo e determinar o grau e a extensão de qualquer NIC.

1. Repetição da citologia cervical — Existem três etapas de avaliação inicial aceitáveis para pacientes com esfregaços de citologia cervical minimamente anormais (p. ex., ASC-US, LSIL pós-menopausa): esfregaços de citologia frequentes e seriados para colposcopia com base em um teste de HPV positivo, ou encaminhamento imediato para colposcopia. Todas as pacientes com ASC-H, LSILs, HSILs, AGCs na pré-menopausa ou esfregaços suspeitos de câncer devem ser encaminhadas para colposcopia imediata.

Antes de realizar uma repetição de esfregaço para uma paciente com ASC-US, ela deve ser avaliada e tratada para condições subjacentes potenciais que possam contribuir para um esfregaço atípico, como antimicrobianos para infecções ou hormônios para vaginite atrófica. O esfregaço de citologia cervical deve ser repetido a cada 6 meses até que haja dois esfregaços normais consecutivos. O uso de esfregaços citológicos em série é importante, visto que a taxa falso-negativa de um único



▲ Figura 48-1 Conização da cérvice.

esfregaço repetido após um diagnóstico de ASC-US é de até 33% para HSILs comprovados por biópsia (NIC II/III). Um segundo esfregaço anormal (célula escamosa atípica [ASC] ou pior) deve ser avaliado por colposcopia.

2. Teste de HPV — Os testes para tipos de HPV de baixo risco não têm nenhum papel na prevenção de câncer cervical. Os testes para tipos de HPV de alto risco tornaram-se uma parte integral do manejo de alguns esfregaços de citologia cervical anormal (i.e., ASC-US, LSIL pós-menopausa). Para pacientes com ASC-US, o teste de HPV reflexo é a abordagem preferida, com o rastreamento de mulheres com teste positivo de HPV de alto risco para colposcopia. O teste de HPV reflexo refere-se à coleta simultânea de uma amostra para citologia cervical e teste de HPV, com o teste de HPV sendo realizado apenas no caso de um rastreamento citológico anormal. Para ASC-US, essa abordagem é a mais custo-efetiva e tem uma sensibilidade igual ou maior para NIC II/III na taxa de encaminhamento mais baixa para colposcopia em comparação às as duas abordagens alternadas (citologia frequente e seriada ou colposcopia imediata). As mulheres com um esfregaço de ASC-US e um teste de HPV negativo são acompanhadas com um esfregaço de citologia cervical em um ano. O valor do teste de HPV para o rastreamento de pacientes na pré-menopausa com LSIL é limitado porque quase 85% das lesões são positivas para HPV.

3. Teste de Schiller — O teste de Schiller é baseado no princípio de que o epitélio escamoso maduro normal da cérvice contém glicogênio, que combina com iodo para produzir uma cor marrom-escuro. A não coloração, portanto, indica epitélio escamoso (colunar) anormal, formação de cicatriz, formação de cisto, ou epitélio metaplásico imaturo, e constitui um teste de Schiller positivo. A solução de Lugol é uma preparação aquosa de iodo e é comumente usada para o teste de Schiller.

4. Exame colposcópico — A colposcopia é a técnica primária para a avaliação de um esfregaço de citologia cervical anormal. O colposcópio é um instrumento que utiliza magnificação de baixa potência iluminada (5-15×) para inspecionar a cérvice, a vagina, a vulva ou o epitélio anal. As anormalidades na aparência do epitélio e de seu suporte sanguíneo capilar muitas vezes são invisíveis a olho nu, mas podem ser identificadas por colposcopia, particularmente após a aplicação de solução aquosa de ácido acético a 3-5%. NIC produz anormalidades identificáveis do epitélio cervical na maioria das pacientes.

As indicações para colposcopia são:

1. Esfregaço de citologia cervical ou teste de HPV anormal;
2. Cérvice clinicamente anormal ou de aparência suspeita;
3. Sangramento intermenstrual ou após relação sexual inexplicado;
4. Neoplasia vulvar ou vaginal; ou
5. História de exposição ao DES *in utero*.

Os detalhes da técnica de colposcopia são descritos no Capítulo 40.

Os achados colposcópicos normais são aqueles:

1. Do epitélio escamoso original, que se estende da junção vulvo-vaginal mucocutânea até a junção escamocolunar original.
2. Da zona de transformação, que é o epitélio escamoso metaplásico entre a junção escamocolunar original e a junção escamocolunar ativa. A junção escamocolunar original é a junção entre o epitélio escamoso estratificado da vagina e da ectocérvice e o epitélio colunar do canal endocervical. Em dois terços dos bebês do sexo feminino, essa junção escamocolunar original está localizada na ectocérvice, próximo de um terço no canal endocervical e em um subconjunto muito pequeno fora dos fundos de saco vaginais. Durante o ciclo, de vida de uma mulher, a junção escamocolunar “migra” como uma consequência de várias influências hormonais e ambientais que alteram o volume cervical e causam metaplasia escamosa de células colunares endocervicais viradas do avesso. Após a menarca, a junção escamocolunar geralmente é encontrada na ectocérvice, com eversão adicional durante a gravidez. Na paciente na pós-menopausa, a junção escamocolunar está com frequência dentro do canal endocervical. Essa metaplasia escamosa é um processo dinâmico, e a neoplasia cervical origina-se quase invariavelmente dentro da zona de transformação. Se a nova junção escamocolunar for visualizada na sua totalidade, o exame colposcópico é chamado de satisfatório; se ela não for completamente visualizada, o exame é chamado de insatisfatório.
3. Do epitélio colunar do canal endocervical.

Os achados anormais indicativos de displasia e de CIS são:

1. Leucoplaquia ou hiperqueratose, que é uma área de epitélio branco, espessado, que é apreciada antes da aplicação de ácido acético e pode indicar neoplasia subjacente.
2. Epitélio acetobranco, que é epitélio que fica branco após a aplicação de ácido acético.
3. Mosaicismo ou pontilhado refletindo padrões vasculares anormais dos capilares superficiais. Como uma regra geral, a espessura capilar e as distâncias intercapilares correlacionam-se com a gravidade da lesão e, dessa forma, tende a ser maior e mais grosseira em lesões de grau mais alto.
4. Vasos atípicos com capilares estranhos com configurações em espiral, em forma de vírgula ou do tipo espaguete sugerem invasão estromal precoce (Figs. 48.2 até 48.4).

Deve-se fazer biópsia por punção colposcopicamente direcionada das áreas anormais. A zona de transformação estende-se para o canal endocervical além do campo de visão em 12-15% das mulheres na pré-menopausa e em uma porcentagem significativamente mais alta de mulheres na pós-menopausa. A avaliação da porção não visualizada do canal endocervical por amostra endocervical deve ser realizada usando uma escova ou cureta, no mínimo, em cada caso no qual a colposcopia é insatisfatória, em que a lesão está se estendendo para o canal endocervical, quando a impressão colposcópica não explica os achados de citologia cervical, ou quando a terapia ablativa é contemplada. A amostra endocervical não é indicada na gravidez. Em até 20% das pacientes com NIC, a amostra endocervical é positiva para displasia.

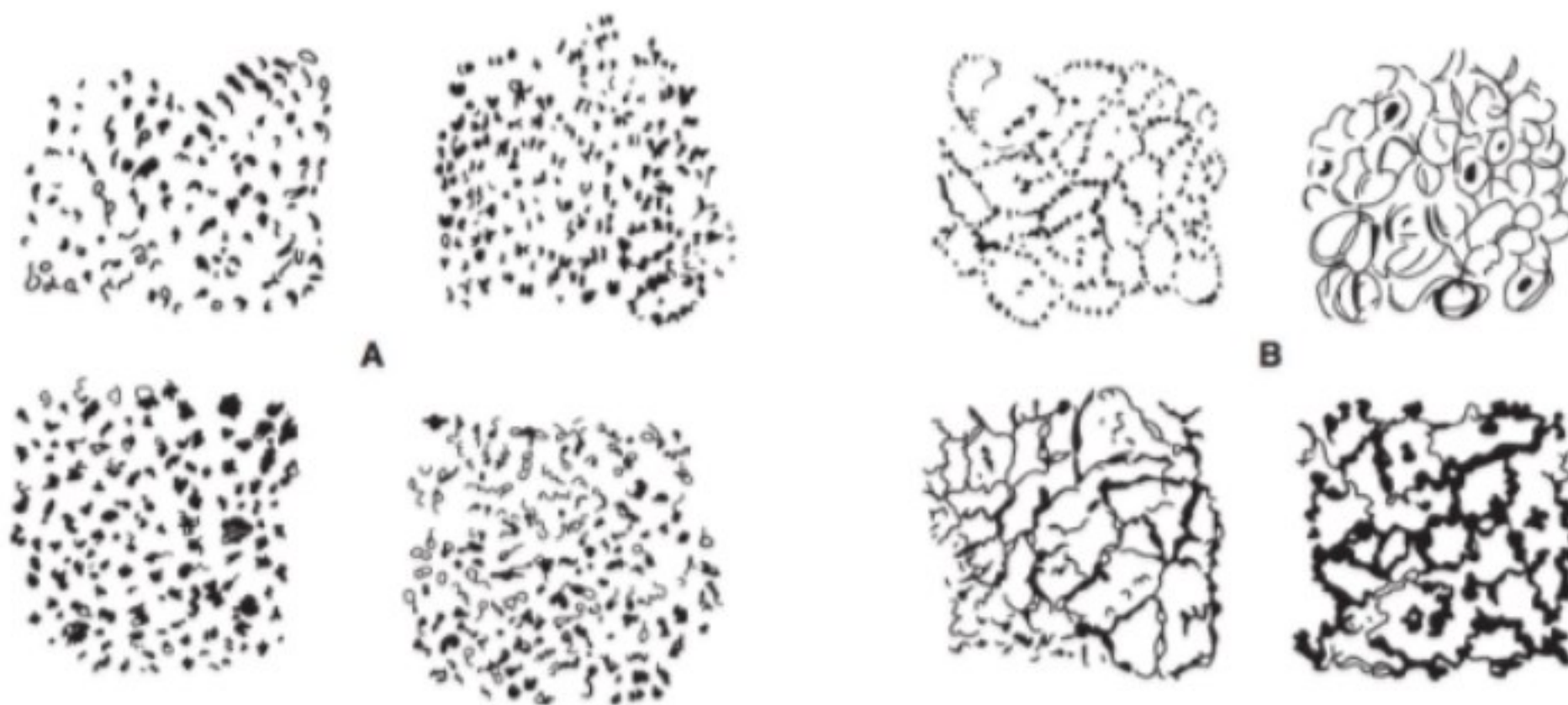


▲ **Figura 48-2** Esquema de diferentes tipos de vasos terminais conforme observados no epitélio escamoso normal: capilares tipo grampo (A), capilares tipo tela (B), ambos encontrados em estados normais, capilares duplos (C) vistos na inflamação por *Trichomonas* e vasos de ramificação (D) vistos na zona de transformação. (Reproduzida, com permissão, de Johannisson E, Kolstat P, Soderberg G. Cytologic, vascular, and histologic patterns of dysplasia, carcinoma in situ and early invasive carcinoma of the cervix. *Acta Radiol Suppl* [Stockh] 1966;258:1.)

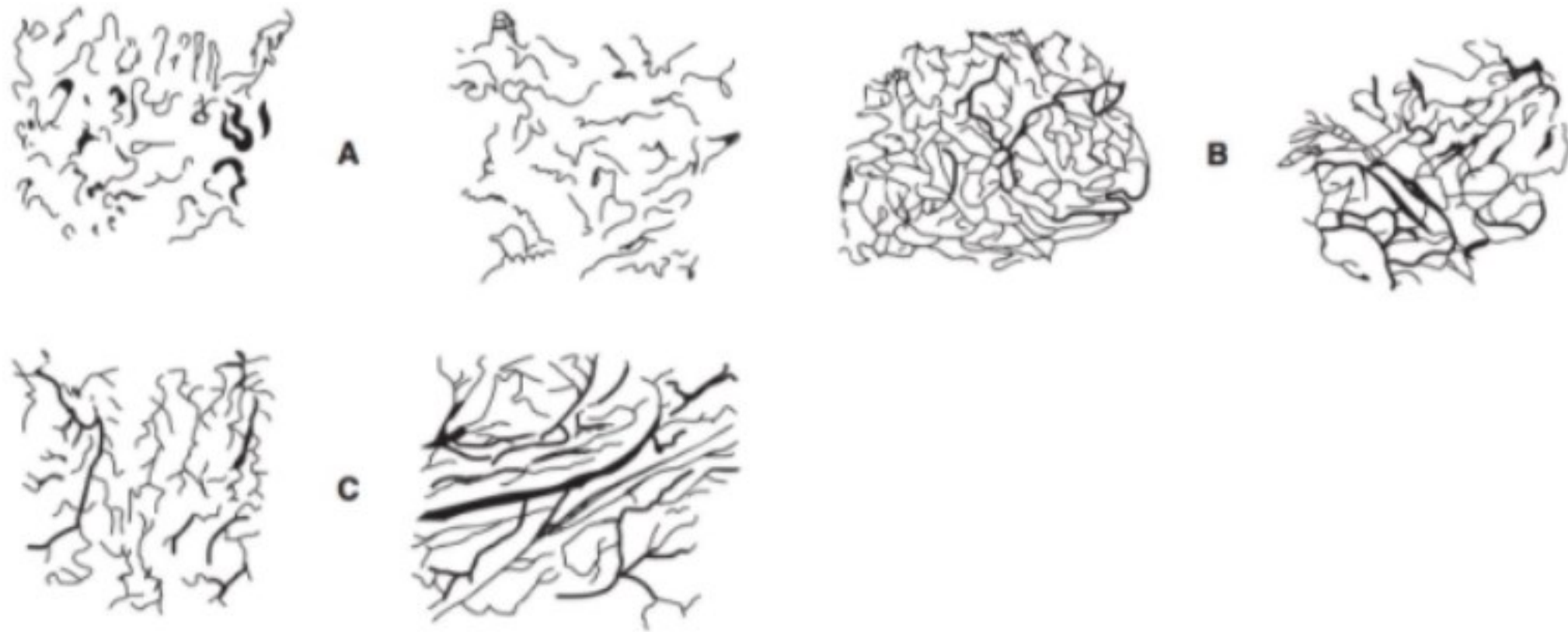
5. Conização diagnóstica — Após avaliação colposcópica feita por um especialista, a conização diagnóstica da cérvix (Fig. 48-1) é indicada se a colposcopia for insatisfatória, se a lesão se estender para o canal cervical além da visão fornecida pelo colposcópio, se houver displasia na amostra endocervical, se houver uma discrepância significativa entre o diagnóstico histológico da amostra de biópsia direcionada e o exame citológico, se houver suspeita de ACIS, ou se houver suspeita de carcinoma microinvasivo.

► Diagnóstico diferencial

Como a NIC é geralmente assintomática, ela é suspeitada com base em um teste de citologia cervical anormal e o diagnóstico é confirmado por biópsia cervical direcionada por colposcopia ou amostra endocervical. Células anormais em um esfregaço de citologia anormal podem às vezes surgir de locais que não a cérvix, incluindo a vulva, a vagina e, especialmente no caso de células glandulares anormais, no endométrio e nos anexos.



▲ **Figura 48-3** Esquema de vasos terminais pontilhados (A) e vasos terminais tipo mosaico (B). (Reproduzida, com permissão, de Johannisson E, Kolstat P, Soderberg G. Cytologic, vascular, and histologic patterns of dysplasia, carcinoma in situ and early invasive carcinoma of the cervix. *Acta Radiol Suppl* [Stockh] 1966;258:1.)



▲ **Figura 48-4** Esquema de vasos atípicos: tipo grampo (A); tipo tela (B) e tipo ramificação (C). (Reproduzida, com permissão, de Johansson E, Kolstat P, Soderberg G. Cytologic, vascular, and histologic patterns of dysplasia, carcinoma in situ and early invasive carcinoma of the cervix. *Acta Radiol Suppl* [Stockh] 1966;258:1.)

Complicações

Compreender a história natural dos vários graus de NIC é central ao manejo clínico apropriado dessas pacientes. Além do grau de displasia, é provável que o curso de uma lesão específica também seja influenciado por vários outros fatores, como a idade da paciente, o tipo de HPV, a competência imune da paciente e tabagismo. Para as pessoas que não curam uma infecção por HPV, estudos de história natural longitudinais sugerem que o tempo desde a detecção de uma infecção com HPV de alto risco até o desenvolvimento de NIC II/III é de aproximadamente 3-5 anos, e que outros 10-20 anos passam antes da progressão para câncer. Estima-se que 30-40% dos casos de NIC III realmente evoluam para câncer.

Conforme resumido no Quadro 48-1, a maioria das lesões de NIC I irá regredir espontaneamente sem tratamento. Contudo, 9-16% das pacientes com NIC I não tratada são diagnosticadas com NIC II/III durante um acompanhamento de dois anos. As taxas de regressão espontânea de NIC I globais são de 60%; em mulheres jovens, as taxas são de até 91%. Portanto, geralmente é sensato acompanhar de forma expectante a paciente complacente com NIC I usando supervisão intensificada para permitir resolução espontânea (ver a seção Tratamento, a seguir). A maioria das lesões de alto grau irá persistir ou progredir (Quadro 48-1), portanto o tratamento imediato é geralmente indicado.

Tratamento

O manejo da paciente é baseado nos resultados do esfregaço de citologia cervical, nos achados da colposcopia, nos resultados da biópsia e da amostra endocervical e nas características da paciente individual como idade, desejo de engravidar no futuro, infecção por HIV e a probabilidade de complacência com as recomendações de manejo. Diretrizes de consenso para o manejo

de mulheres com NIC foram desenvolvidas e podem ser encontradas *online* no site da American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (www.asccp.org). As opções de manejo caem em duas categorias gerais: manejo expectante ou tratamento. O manejo expectante é apropriado para NIC I quando precedido por um esfregaço de citologia cervical sugestivo de uma lesão de baixo grau (ASC-US, LSIL ou ASC-H). Essas mulheres possuem uma chance alta de regressão espontânea. Aproximadamente 12-13% serão diagnosticadas com NIC II/III ou mais grave nos dois anos subsequentes. Assim, o manejo expectante dessas pacientes requer supervisão intensificada com duas amostras de citologia cervical a cada seis meses ou um teste de HPV em 12 meses e um encaminhamento para repetir a colposcopia se a citologia revelar ASC ou pior ou o teste de HPV for positivo. Se as duas amostras de citologia cervical estiverem normais e/ou o teste de HPV for negativo, o rastreamento de rotina pode ser retomado. O acompanhamento das mulheres com NIC I além de 24 meses tem mostrado que a regressão espontânea ou a progressão continua ocorrendo. Não existem dados para sugerir que é inseguro continuar o acompanhamento clínico intensivo de uma paciente complacente com NIC I persistente.

Quadro 48-1 Taxas aproximadas de regressão espontânea, persistência e progressão de NIC

	NIC I	NIC II	NIC III
Regressão espontânea	60%	40%	30%
Persistência	30%	35%	48%
Progressão para NIC III	10%	20%	–
Progressão para câncer	< 1%	5%	30-40%

NIC, neoplasia intraepitelial cervical.

Como atualmente faltam meios de identificar indivíduos em risco de doença progressiva, o tratamento imediato pode ser apropriado para pacientes de alto risco com probabilidade de serem perdidas para acompanhamento. Por outro lado, NIC I precedida por HSIL ou AGC não especificada de outra forma tem uma alta prevalência de NIC II/III subjacente ou pior e é, dessa forma, tratada mais agressivamente. Opções aceitáveis incluem um procedimento excisional diagnóstico, revisão de todos os achados, ou, para pacientes que desejam engravidar no futuro, observação com citologia e colposcopia em intervalos de seis meses por um ano. Se a colposcopia for insatisfatória ou a amostra endocervical for positiva, um procedimento excisional diagnóstico deve ser realizado. Nesse cenário, o procedimento excisional imediato também é a abordagem preferida para muitas pacientes que estão além da idade fértil. NIC II e III são lesões de alto grau e o tratamento imediato é geralmente recomendado, exceto em adolescentes e grávidas (ver mais adiante a seção Situações Especiais).

As opções de tratamento caem em uma de duas categorias principais: procedimentos que fazem ablação do tecido normal e não produzem uma amostra de tecido para avaliação histológica adicional e procedimentos que removem a área de anormalidade, permitindo estudo histológico adicional. Antes de qualquer intervenção terapêutica, uma avaliação deve ser feita para saber se uma paciente se qualifica para terapia ablativa (p. ex., avaliação diagnóstica satisfatória excluiu doença invasiva) ou se ela requer um procedimento excisional (conização) para exame diagnóstico adicional. Em muitos casos, a conização também é a intervenção terapêutica apropriada. Se a lesão intraepitelial estiver confinada à ectocérvice, indica-se tratamento com crioterapia, ablação a *laser*, ou uma excisão superficial pelo procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça (LEEP). Se a lesão se estende para o canal endocervical, se a curetagem endocervical contém epitélio displásico, ou se o exame colposcópico for insatisfatório, o canal endocervical deve ser incluído no tratamento por uma LEEP mais profunda ou biópsia por conização (Fig. 48-5). Um procedimento de conização também é indicado em casos de discrepância significativa entre os resultados de citologia e colposcopia/biópsia cervical, em casos de suspeita de carcinoma microinvasivo ou de adenocarcinoma *in situ*.

As cinco técnicas mais comuns para o tratamento de NIC incluem duas técnicas ablativas — crioterapia e ablação a *laser* — e três procedimentos excisionais — conização a frio, excisão por conização a *laser* e LEEP. A evidência de ensaios controlados mostra que essas técnicas são de eficácia igual, com taxas de sucesso entre 80-90% em média no tratamento de NIC. A cura depende do tamanho da lesão, do envolvimento das glândulas endocervicais, do estado da margem de qualquer amostra excisional e dos resultados de curetagem endocervical.

A. Crioterapia

Na crioterapia, um procedimento de consultório que não requer anestesia, óxido nitroso ou dióxido de carbono é utilizado como o refrigerante para uma sonda super-resfriada. A *cryoprobe* é posicionada na ectocérvice, onde ela deve cobrir toda a lesão,

que às vezes não é facilmente atingida. Ela é então ativada até o branqueamento da cérvice se estender pelo menos 7 mm além da sonda em todas as direções, a fim de assegurar que o congelamento se estenda além da profundidade das criptas das glândulas, dentro das quais a displasia pode se estender. A introdução de uma técnica de congelamento-descongelamento-congelamento de dois ciclos melhorou a eficácia. As vantagens da crioterapia incluem facilidade de uso, baixo custo, disponibilidade difundida e uma baixa taxa de complicações. Os efeitos colaterais incluem contração uterina leve e uma secreção vaginal aquosa abundante por várias semanas. Infecção e estenose cervical são raras. Exames colposcópicos de acompanhamento podem ser insatisfatórios em razão da incapacidade de visualizar a junção escamocolumnar.

B. Laser de dióxido de carbono

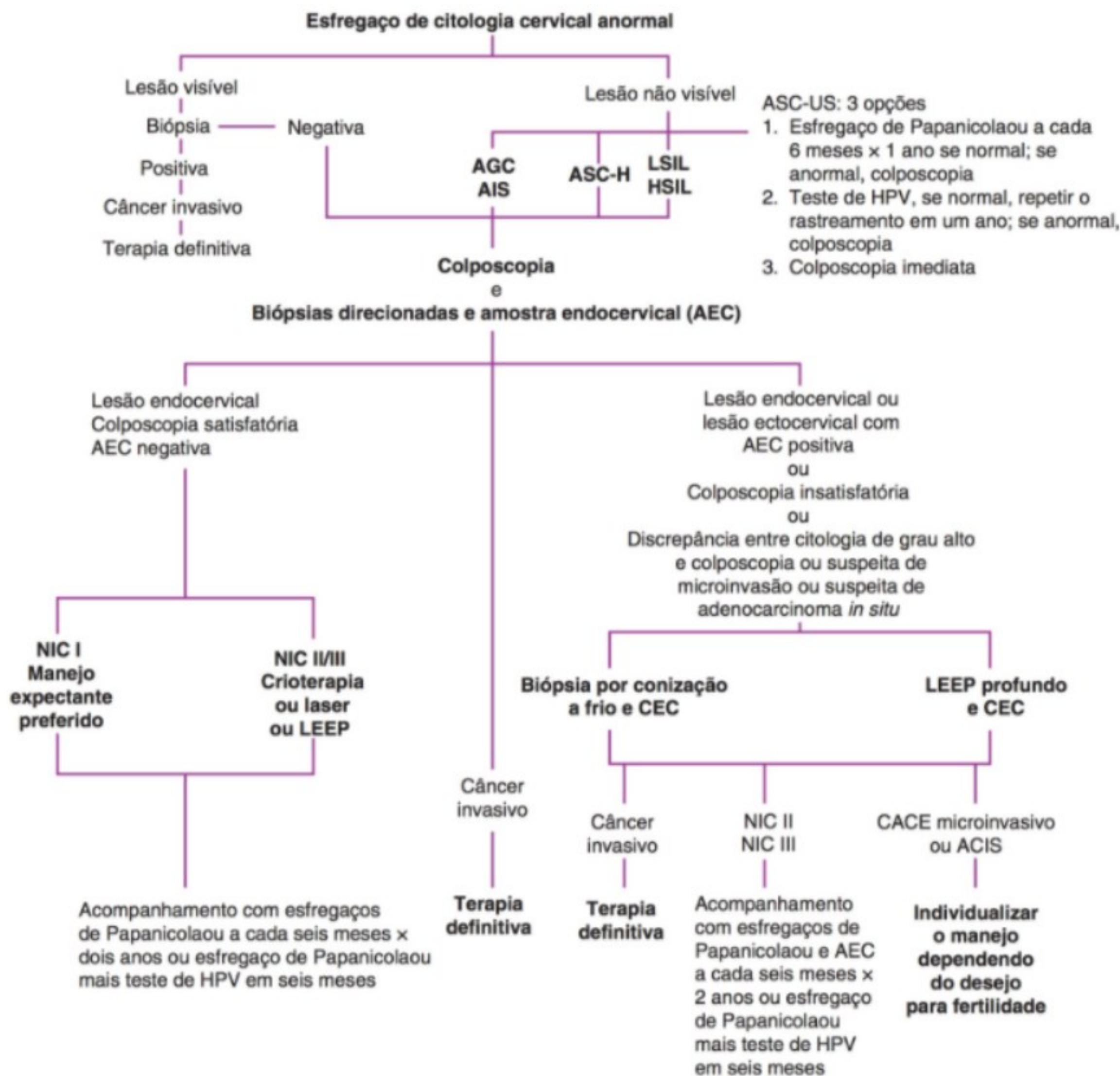
O *laser* de dióxido de carbono (CO₂) pode ser usado para fazer ablação da zona de transformação ou como uma ferramenta para biópsias por conização. O *laser* destrói o tecido com uma zona de lesão muito estreita ao redor do tecido tratado e é, portanto, preciso e flexível. O tecido é vaporizado até uma profundidade de pelo menos 7 mm para assegurar que as bases das glândulas mais profundas sejam destruídas. A secreção vaginal pós-tratamento pode durar uma a duas semanas e o sangramento que requer novo exame pode ocorrer em uma pequena porcentagem de pacientes. A técnica é cara e requer treinamento significativo e atenção para a segurança, bem como anestesia local ou geral.

C. Procedimento de excisão eletrocirúrgica em alça (LEEP)

O LEEP é utilizado com frequência para tratar NIC II e NIC III devido a sua facilidade de uso, custo baixo e provisão de tecido adicional para avaliação histológica. O LEEP utiliza uma alça de fio fino, pequeno, presa a um gerador eletrocirúrgico para remover o tecido de interesse. Vários tamanhos de alças estão disponíveis. Após excisão por LEEP da zona de transformação, muitas vezes uma amostra endocervical estreita adicional ("cartola") é removida para permitir avaliação histológica enquanto evita dano excessivo para o estroma cervical. A fulguração com um eletrodo tipo bola é então utilizada para atingir hemostasia completa no leito de excisão. LEEP pode ser realizado como um procedimento de consultório sob anestesia local. Uma válvula isolada para prevenir condução de eletricidade, um coxim à terra e um vácuo para remover a fumaça são necessários. As complicações são menos frequentes do que com a conização a frio e incluem sangramento, infecção e estenose cervical.

D. Conização a frio

A conização a frio da cérvice refere-se à excisão de uma porção em forma de cone da cérvice utilizando um bisturi. Essa técnica pode ser individualizada para acomodar à anatomia cervical e ao tamanho e formato da lesão. Por exemplo, uma amostra de cone ampla, rasa, pode ser obtida de uma paciente jovem cuja junção



▲ **Figura 48-5** Plano de manejo do esfregaço citológico anormal com lesão cervical visível ou não visível. CACE, carcinoma de célula escamosa. CEC, curetagem endocervical.

escamocolumnar está sobre a ectocérvice. Em uma paciente mais velha, cuja junção escamocolumnar tende a se mover na direção cefálica dentro do canal endocervical, um cone mais estreito e mais profundo é preferível. Uma amostra endocervical é realizada após a conização para avaliar o canal endocervical remanescente. A biópsia por conização cervical é geralmente feita na sala de operação sob anestesia local ou geral. As complicações incluem sangramento, infecção, estenose cervical e insuficiência

cervical. A necessidade de realizar o procedimento na sala de operação e uma taxa de complicação mais alta são desvantagens distintas da conização a frio. Contudo, ela resulta em uma amostra destituída de qualquer artefato térmico que possa complicar o diagnóstico histológico e a avaliação da margem vista com LEEP e conização a laser. Isso se torna particularmente importante com suspeita de carcinoma microinvasivo e de adenocarcinoma *in situ*.

► Prognóstico

Ensaios controlados mostram taxas de sucesso de 80-90% no tratamento de NIC, independentemente da modalidade de tratamento utilizada. As pacientes com lesões maiores, envolvimento de glândula endocervical, margens positivas ou curetagem endocervical positiva após um procedimento excisional têm risco mais alto de doença persistente/recorrente do que as mulheres com margens negativas. Muitas falhas no tratamento são diagnosticadas dentro dos primeiros 1-2 anos após a terapia. Inúmeros protocolos de acompanhamento têm sido defendidos, incluindo teste de HPV, citologia seriada, amostra endocervical, colposcopia, ou várias combinações destes. O teste de HPV em 6-12 meses após o tratamento é altamente sensível na detecção de NIC persistente/recorrente e é mais sensível do que a citologia isolada. Um recente estudo de multicorte de longo prazo de 435 mulheres tratadas para NIC II/III demonstrou o valor da citologia cervical e do teste de HPV de alto risco combinados em 6 e 24 meses pós-procedimento como um determinante para avaliação adicional e tratamento se o teste de citologia mostrasse ASC ou mais grave ou o teste de HPV fosse positivo: se os dois testes fossem negativos em 6 meses, o risco de NIC II/III persistente ou recorrente era de 4,6%; se os dois testes fossem negativos em 6 e 24 meses, o risco era de 1,8%. Em contrapartida, se qualquer um dos testes fosse positivo em 6 meses, o risco de NIC II/III ou pior persistente era de 45-60%, indicando a necessidade de avaliação e tratamento imediatos para essas pacientes.

A terapia ambulatorial para NIC pode reduzir o risco de câncer cervical em 95%. Contudo, o risco de câncer invasivo entre essas pacientes permanece aumentado por pelo menos 20-25 anos, sendo necessária supervisão anual de longo prazo.

O manejo de displasia recorrente segue as mesmas diretrizes descritas na Figura 48-5. Se uma mulher não está mais na idade fértil, a displasia recorrente pode ser tratada por uma histerectomia simples após a invasão ter sido descartada. As mulheres com uma história de displasia cervical possuem uma incidência mais alta de displasia vaginal. Essas mulheres continuam precisando de testes de Papanicolaou após histerectomia.

► Impacto do tratamento de NIC sobre a fertilidade e gravidez subsequentes

Para mulheres com NIC que desejam engravidar no futuro, as prioridades de manejo são diagnosticar e tratar doença pré-invasiva e prevenir câncer cervical enquanto se minimiza o impacto sobre futura fertilidade e gravidez. Os potenciais efeitos associados ao tratamento sobre o resultado reprodutivo futuro incluem estenose cervical, alteração do muco cervical e remoção ou destruição da matriz de colágeno do estroma cervical. A cérvix parece ser mais bem preservada após ablação comparada com excisão.

Uma das principais preocupações para a futura gravidez é o potencial para parto pré-termo associado ao tratamento com sua, morbidade e mortalidade neonatais associadas. Esses riscos parecem variar pelo tipo de procedimento usado para o tratamento, e muitos especialistas acreditam que os riscos são

principalmente relacionados à quantidade e à profundidade de tecido removido. A conização a frio aumenta o risco de abortamento no segundo trimestre, de parto pré-termo e de mortalidade perinatal aproximadamente três vezes. O risco de parto pré-termo aumenta mais com o número de procedimentos realizados. Os dados de LEEP são mais conflitantes. Enquanto, em alguns estudos, o LEEP não aumentou o risco de parto pré-termo e a mortalidade perinatal, outros demonstraram que o LEEP quase dobra o risco de ruptura prematura das membranas pré-termo e de parto pré-termo. A crioterapia não parece ter essa associação tão forte com parto pré-termo. Assim, grande consideração deve ser dada para oferecer tratamento de crioterapia para mulheres que desejam engravidar no futuro e que são candidatas à terapia ablativa (conforme abordado anteriormente).

► Situações especiais

A. Adolescentes e mulheres jovens

A adesão às diretrizes de rastreamento de câncer cervical do ACOG/USPSTF/ACS/ASCCP, que recomenda início do rastreamento aos 21 anos de idade, deve principalmente evitar a necessidade dos algoritmos de manejo especial para adolescentes e mulheres jovens encontrados no *site* da American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (www.asccp.org), que se baseia no princípio de orientação de que o manejo expectante é preferido em mulheres com 20 anos ou menos.

B. Gravidez

As mulheres grávidas rotineiramente se submetem a rastreamento por citologia cervical na primeira consulta pré-natal. Como um resultado, não é incomum que um esfregaço de citologia cervical anormal seja descoberto pela primeira vez durante a gravidez. A colposcopia em geral é realizada para as mesmas indicações que na paciente não grávida. Contudo, as biópsias são limitadas, a menos que existam sinais colposcópicos sugestivos de displasia de alto grau, CIS ou doença invasiva. A curetagem endocervical não é realizada na gravidez devido ao risco potencial de abortamento e infecção. As mudanças fisiológicas da gravidez tornam a zona de transformação facilmente acessível para colposcopia satisfatória em 20 semanas de gestação em quase todas as mulheres. A colposcopia durante a gravidez pode ser desafiadora, porque a gravidez pode produzir mudanças no epitélio cervical que imitam aquelas da displasia cervical. Embora a cérvix da gestante seja mais vascularizada, biópsias ectocervicais direcionadas podem ser realizadas com segurança com aumento mínimo no risco de sangramento significativo. Após o diagnóstico de NIC II/III ter sido estabelecido, a paciente pode ser cuidadosamente acompanhada com exame colposcópico e esfregaços de citologia cervical a cada trimestre. Biópsias repetidas são realizadas apenas para lesões progressivas. O tratamento é adiado para o período pós-parto. Mesmo lesões de alto grau descobertas durante a gravidez possuem uma alta taxa de regressão no período pós-parto. A conização durante a gravidez é indicada apenas se houver

suspeita de doença invasiva precoce e se o momento oportuno e a extensão do procedimento durante a gravidez forem individualizados. As complicações de uma biópsia por conização na gravidez incluem abortamento, hemorragia, infecção e cérvix incompetente.

C. Infecção por HIV

As mulheres infectadas por HIV têm mais probabilidade de terem infecção por HPV persistente, e a NIC é comum em mulheres infectadas por HIV. Com base nas diretrizes ACOG, as mulheres que são infectadas por HIV devem realizar rastreamento por citologia cervical duas vezes no primeiro ano após o diagnóstico de infecção por HIV e depois anualmente. As mulheres com HIV avançado parecem ter mais probabilidade de ter HPV persistente e NIC do que aquelas com infecções por HIV iniciais. O uso de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) tem sido sugerido para reduzir o risco de NIC e de câncer cervical. Contudo, os dados são conflitantes.

As anormalidades citológicas em mulheres infectadas por HIV devem ser avaliadas da mesma maneira que nas mulheres não infectadas. O manejo de NIC na paciente infectada por HIV representa um grande desafio. O tratamento primário de NIC em mulheres infectadas por HIV geralmente é similar à abordagem utilizada em mulheres HIV-negativas. Em geral, o manejo expectante de NIC I é aceitável em mulheres infectadas por HIV. A excisão da cérvix por LEEP parece ser mais apropriada para pacientes com NIC II/III, e creme tópico de 5-fluorouracil é recomendado por alguns especialistas como terapia adjuvante nesse cenário. Após o tratamento, o risco de NIC recorrente é alto, especialmente na paciente imunocomprometida com contagem de CD4 baixa e cargas virais altas. As taxas de recorrência podem alcançar 80% em três anos nas mulheres acentuadamente imunocomprometidas. Assim, a supervisão com citologia cervical e colposcopia é recomendada por alguns especialistas a cada três meses.

D. Células glandulares atípicas no esfregaço de citologia cervical

As pacientes com AGCs em um esfregaço de citologia cervical têm até 50% de risco de ter patologia subjacente importante. De 9 a 38% das mulheres com AGC possuem neoplasia significativa (NIC II/III, ACIS) e 3-17% têm câncer invasivo.

O Sistema de Bethesda de 2001 divide anormalidades de células glandulares em AGCs, neoplasia que favorece AGC, ACIS endocervical e adenocarcinoma. Devido ao alto risco de patologia significativa, qualquer paciente com anormalidades de células glandulares em um esfregaço de citologia cervical requer avaliação imediata, que inclui, no mínimo, colposcopia com amostra endocervical cuidadosa. A avaliação do endométrio é recomendada em todas as pacientes com mais de 35 anos de idade, em pacientes de qualquer idade com condições associadas com anovulação crônica, naquelas com risco aumentado de câncer endometrial, em qualquer mulher com sangramento anormal, em mulheres com AGC-células endometriais e em mulheres com AGC-tipo de célula não especificado. A conização diagnóstica

é indicada em todos os casos de AGC neoplásica, ACIS, ou suspeita de adenocarcinoma, bem como AGC persistente não especificado, a menos que um diagnóstico definitivo tenha sido feito na biópsia direcionada por colposcopia ou amostra endometrial.

E. Adenocarcinoma *in situ*

O ACIS da cérvix é um precursor de adenocarcinoma da cérvix, que compreende cerca de 25% dos cânceres cervicais nos Estados Unidos. A incidência de doença *in situ* e invasiva está aumentando, especialmente em mulheres jovens, com até 30% dos casos ocorrendo em mulheres com menos de 35 anos. Assim como a neoplasia intraepitelial escamosa, a infecção por HPV é quase universalmente encontrada. ACIS não tem características colposcópicas, citológicas ou clínicas patognomônicas. A lesão não é macroscopicamente visível no exame. O manejo é difícil. A lesão é normalmente na zona de transformação, mas pode estar localizada no alto do canal endocervical, envolver as porções mais profundas das fendas endocervicais, ou ser multifocal com lesões a distância. Dez a 13% dos ACIS são multifocais, definidos como focos de ACIS separados por pelo menos 2 mm de mucosa normal. Quase metade das mulheres com ACIS possui NIC escamosa ou câncer concomitante. A conização com margens negativas é requerida para fazer o diagnóstico de ACIS.

A supervisão de acompanhamento após conização é difícil, visto que a citologia cervical, a curetagem endocervical, ou amostra por escova endocervical tem, cada uma, sensibilidade de apenas cerca de 50%. Isso é de preocupação especial porque a incidência de ACIS residual ou de adenocarcinoma invasivo após conização para ACIS é de até 45% com margens de conização positivas e 27% com margens de conização negativas. Portanto, o tratamento conservador deve ser realizado apenas na paciente jovem que é totalmente aconselhada e deseja manter sua fertilidade e que possui margem de conização negativa e amostra endocervical negativa. Após o término da idade fértil, a histerectomia é geralmente recomendada. Em todas as outras pacientes, a histerectomia deve ser realizada como uma intervenção terapêutica definitiva. Aproximadamente 7% das pacientes com margens de conização positivas e 2% com margens negativas terão doença invasiva na amostra de histerectomia. Assim, a histerectomia extrafascial pode ser recomendada para aquelas pacientes com margens de conização negativas. Se as margens de conização forem positivas, a conização repetida pré-histerectomia é recomendada, ou deve ser considerada a realização de uma histerectomia radical modificada, especialmente se houver anatomia significativamente alterada após procedimentos de conização prévios ou doença extensa e se margens positivas forem encontradas na amostra de conização precedente.

Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, et al. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and —seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000;151:1148-1157. PMID: 10905527.

- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin no. 109: cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009;114:1409-1420. PMID: 20134296.
- Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:280-293. PMID: 14970277.
- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.doi: 10.1136/bmj.a1284. PMID: 18808168.
- Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Etiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol* 1998;51:96-103. PMID: 9602680.
- Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:397-402. PMID: 10700419.
- Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;1383-1392. PMID: 12824967.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:626-629. PMID:20508593.
- Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997;90:1-6. PMID: 9207802.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-1927. PMID: 17492945.
- Gage JC, Hanson VW, Abbey K, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006;108:264-272. PMID: 16880294.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-1765. PMID: 15541448.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural History of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-428. PMID: 9459645.
- Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-258. PMID: 10037103.
- Im DD, Duska LR, Rosenshein NB. Adequacy of conization margins in adenocarcinoma in situ of the cervix as a predictor of residual disease. *Gynecol Oncol* 1995;59:179-182. PMID:7590468.
- Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:441-450. PMID: 21530398.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-1651. PMID: 12444178.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-498. PMID: 16473126.
- Lea JS, Shin CH, Sheets EE, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002;87:129-132. PMID: 12468353.
- Martin-Hirsch PL, Paraskevaides E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001318.PMID: 10796771.
- McCredle MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425-434. PMID: 18407790.
- McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, et al. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984;64:451-458. PMID: 6483293.
- Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-735. PMID: 9764690.
- Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364:1678-1683. PMID: 15530628.
- Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2012 Mar 14 [Epub ahead of print].
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527. PMID: 12571259.
- NoehrB, Frederiksen K, Tabor A, et al. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol* 2009;114:511-515. PMID: 19701028.
- Olsen AO, Dillner J, Skrandal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. *Epidemiology* 1998;9:346-349. PMID: 9583429.
- Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-314. PMID: 19586656.
- Poyner EA, Barakat RR, Hoskins WJ. Management and follow-up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995;57:158-164. PMID: 7729727.
- Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, et al. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and non-smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:868-873. PMID: 9196253.
- Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-362. PMID: 12469763.
- Saslow D, Solomon, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147-172. PMID: 22422631.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-2119. PMID: 11966386.
- Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-299. PMID: 11181776.

Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978-980. PMID: 9100623.

Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* 2010;117(2 suppl):S5-S10. PMID: 20304221.

Wallin KL, Wiklund F, Angström T, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633-1670. PMID: 10572150.

Wolf JK, Levenback C, Malpica A, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone biopsy margins. *Obstet Gynecol* 1996;88:82-86. PMID: 8684768.

Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346-355. PMID: 17904957.

Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:340-345. PMID: 17904956.

Ylitalo N, Sørensen P, Josefsson AM, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000;355:2194-2198. PMID: 10881892.

Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, et al. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999;93:359-362. PMID: 10097949.

A idade média das pacientes no diagnóstico de câncer cervical é 51 anos. Contudo, a doença pode ocorrer na segunda década de vida e durante a gravidez, e quase 20% dos cânceres cervicais são diagnosticados em mulheres com mais de 65 anos de idade. Mais de 95% das pacientes com câncer inicial da cérvix podem ser curadas.

► Patogênese

Os principais fatores de risco epidemiológicos para câncer cervical são os mesmos da NIC e foram abordados anteriormente. O HPV é fundamental para o desenvolvimento de neoplasia cervical. O DNA do HPV é encontrado em 99,7% de todos os carcinomas cervicais. O HPV-16 é o tipo de HPV mais prevalente no carcinoma de célula escamosa e no adenocarcinoma, seguido pelo HPV-18 e pelo HPV-45. Outros fatores de risco associados são tabagismo, imunossupressão, infecção por HIV ou uma história de outras DSTs, paridade alta e uso de contraceptivos orais.

O HPV é epiteliotrópico. Uma vez que o epitélio é agudamente infectado por HPV, um dos três cenários clínicos ocorre:

1. Infecção latente assintomática;
2. Infecção ativa na qual o HPV sofre replicação vegetativa, mas não integração no genoma (p. ex., levando a condiloma ou NIC I); ou
3. Transformação neoplásica após integração o DNA do HPV oncogênico dentro do genoma humano.

O vírus infecta um subconjunto de células basais primitivas no epitélio onde irá sofrer replicação. A célula infectada então entra no componente epitelial em proliferação. A infecção ativa, na qual o HPV sofre replicação mas permanece episômico, é caracterizada por expressão oncogênica viral mínima. Contudo, a integração de HPV no genoma humano é associada com imortalização celular, permitindo transformação maligna. Isso envolve uma regulação ascendente dos oncogenes virais E6 e E7. Essas oncoproteínas interferem no controle do ciclo da célula na célula hospedeira humana. E6 e E7 possuem a capacidade de formar um complexo com os genes supressores de tumor p53 e Rb, respectivamente. A desativação desses dois genes supressores de tumor principais é considerada fundamental para a imortalização e transformação de células hospedeiras induzidas por HPV e a instabilidade genética aumentada observada.

Câncer incipiente da cérvix é em geral um processo de desenvolvimento lento. Muitos cânceres cervicais provavelmente começam como uma mudança displásica de alto grau (ver seção prévia) ou CIS com progressão gradual durante um período de vários anos. Pelo menos 90% dos carcinomas da cérvix se desenvolvem a partir das camadas intraepiteliais, quase sempre dentro de 1 cm da junção escamocolumnar da cérvix na porção vaginal da cérvix ou levemente mais alta no canal endocervical.

Invasão estromal inicial (estádio IA1) até uma profundidade de 3 mm abaixo da membrana basal é um processo localizado, contanto que não haja evidência patológica de envolvimento do espaço linfovascular. A penetração do estroma além desse ponto carrega um risco aumentado de metástase linfática (Quadro 48-2). Quando os linfáticos estão envolvidos, as células tumorais

CÂNCER DA CÉRVIXE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A doença inicial é muitas vezes assintomática, salientando a importância do rastreamento de citologia cervical.
- Sangramento uterino anormal e secreção vaginal são os sintomas mais comuns.
- Uma lesão cervical pode ser visível na inspeção como um tumor ou ulceração; câncer dentro do canal cervical pode ser oculto.
- O diagnóstico deve ser confirmado por biópsia.

► Considerações gerais

Nos Estados Unidos, estima-se que 12.710 novos casos de câncer cervical invasivo sejam diagnosticados anualmente, e existem 4.290 mortes pela doença. Em contrapartida, com mais de 529.000 novos casos diagnosticados anualmente e uma taxa de mortalidade > 50%, o câncer cervical é a segunda causa mais comum de morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer entre mulheres de países em desenvolvimento. Essa dicotomia é principalmente o resultado de uma diminuição de 75% na incidência de câncer cervical nos países desenvolvidos após a implementação de programas de rastreamento baseados na população e no tratamento de doença pré-invasiva.

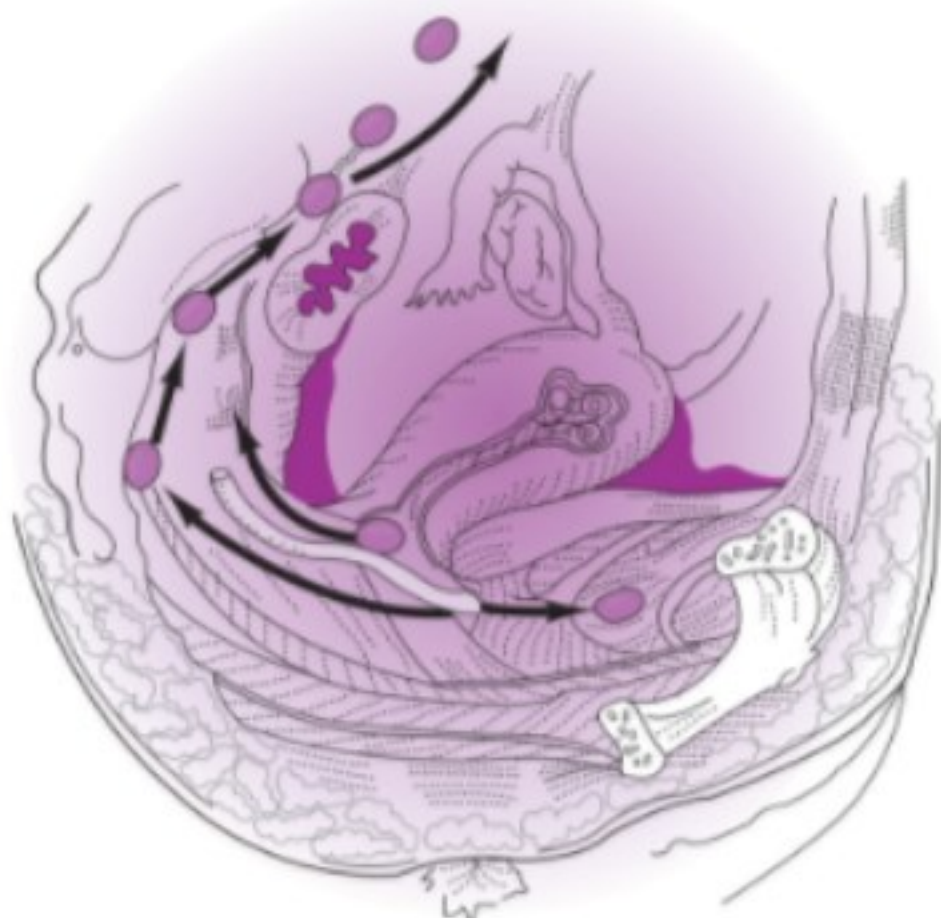
Quadro 48-2 Risco de qualquer metástase em linfonodos para pacientes com carcinoma de células escamosas microscópicas do colo do útero

Profundidade da invasão do tumor	Risco de metástase em linfonodos
FIGO estágio IA1	
Invasão estromal anterior (<1 mm)	3/1543 (0,2%)
Microinvasão (1-3 mm)	5/809 (0,6%)
FIGO estágio IA2	
Invasão microscópica de 3-5 mm	14/214 (6,5%)

FIGO, Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria.

são carregadas para os linfonodos pélvicos regionais (parametrial, hipogástrico, obturador, ilíaco externo e sacral) (Fig. 48-6). Quanto mais pleomórfica ou extensa a doença local, maior é a probabilidade de envolvimento de linfonodo. À medida que o tumor cresce, ele também se propaga por extensão direta ao paramétrio.

O carcinoma de célula escamosa clinicamente confinado à cérvix envolve os linfonodos pélvicos regionais em 15-20% dos casos. Quando o câncer envolve o paramétrio (estádio IIB), as células tumorais podem ser encontradas nos linfonodos pélvicos em 30-40% dos casos e nos nodos para-aórticos em aproximadamente 15-30% dos casos. Quanto mais avançada a doença local, maior é a probabilidade de metástases distantes. Os nodos para-aórticos estão envolvidos em aproximadamente 45% das pacientes com doença de estágio IVA.



▲ **Figura 48-6** Disseminação linfática do câncer cervical.

O envolvimento ovariano é raro, ocorrendo em aproximadamente 0,5% dos carcinomas de célula escamosa e em 1,7% de adenocarcinomas. O fígado e os pulmões são os locais mais comuns de metástases originadas no sangue, mas o tumor pode envolver o cérebro, os ossos, os intestinos, as glândulas suprarrenais, o baço ou o pâncreas.

Quando o câncer da cérvix não é tratado ou não responde ao tratamento, ocorre óbito em 95% das pacientes dentro de dois anos após o início dos sintomas. O óbito pode ocorrer por uremia, embolia pulmonar, ou hemorragia por extensão direta do tumor para dentro dos vasos sanguíneos. Sepses letal por complicações de pielonefrite ou fistulas vesicovaginais e retovaginais é possível. A obstrução do intestino grosso por extensão direta do tumor para dentro do retossigmoide pode ser o evento terminal. A dor por extensão perineural é um problema de manejo significativo de doença avançada.

▶ Patologia

Aproximadamente 70-75% dos carcinomas cervicais são de célula escamosa; os restantes são compostos de vários tipos de adenocarcinoma (20-25%), carcinomas adenoescamosos (3-5%) e carcinomas não diferenciados.

A. Carcinomas de células escamosas

Os carcinomas de células escamosas cervicais foram classificados de acordo com o tipo de célula predominante: não queratinizante de células grandes, queratinizante de células grandes e carcinomas de células pequenas. A variedade não queratinizante de células grandes é responsável pela maioria dos tumores.

B. Carcinoma escamoso verrucoso

O carcinoma escamoso verrucoso, que foi associado com HPV-6, é um subtipo raro de carcinoma escamoso bem-diferenciado. Ele é uma neoplasia localmente invasiva, de crescimento lento. Histologicamente, esse tumor é composto de células escamosas bem-diferenciadas com papilas tipo folhagem e pequena invasão estromal aparente, mas é potencialmente letal. A ressecção radical é a base da terapia.

C. Carcinoma escamoso papilar

O carcinoma escamoso papilar da cérvix é caracterizado por células escamosas altamente displásicas que formam frondes papilares com núcleos fibrovasculares finos. A aparência macroscópica desta lesão pode ser verrugosa ou fúngica.

D. Adenocarcinoma

O adenocarcinoma da cérvix é derivado dos elementos glandulares da cérvix. A incidência de adenocarcinomas, incluindo os tipos mucinoso, endometriode, de célula clara e seroso, cresceu durante as últimas décadas, especialmente em mulheres com menos de 35 anos de idade. Parte desse aumento pode ser um resultado de melhoras no rastreamento e na prevenção de doença

pré-invasiva escamosa, levando, dessa forma, a uma mudança histológica para adenocarcinoma. Quando o crescimento inicial de adenocarcinoma da cérvice está dentro do canal endocervical e a ectocérvice aparece normal, essa lesão pode não ser diagnosticada até que esteja avançada e ulcerativa. O adenocarcinoma cervical é subdividido em tipo endocervical (tipo usual; adenocarcinoma de desvio mínimo [adenoma maligno] e adenocarcinoma viloglandular bem-diferenciado), tipo endometriode, tipo célula clara, tipo seroso papilar, tipo intestinal, tipo mesonéfrico e tipo misto. O tipo célula clara pode estar relacionado à exposição *in utero* ao DES. Ele tem um prognóstico comparável ao de outros adenocarcinomas da cérvice.

E. Adenocarcinoma de desvio mínimo (adenoma maligno)

O adenoma maligno, ou adenocarcinoma de desvio mínimo, é um adenocarcinoma extremamente bem-diferenciado que pode ser difícil de reconhecer como um processo maligno. Ele representa aproximadamente 1% dos adenocarcinomas da cérvice e tem sido associado com síndrome de Peutz-Jeghers. Ele ocorre principalmente na quinta e sexta décadas de vida. O diagnóstico é muitas vezes atrasado, porque com frequência os esfregaços de citologia cervical são normais. As biópsias por punção muitas vezes são não diagnósticas, requerendo conização para avaliação adicional.

F. Carcinoma cístico adenoide

Uma outra variante incomum de adenocarcinoma é o carcinoma cístico adenoide. Essa lesão é considerada mais agressiva do que a maioria dos adenocarcinomas cervicais e ocorre mais comumente em mulheres negras de alta paridade na sexta e sétima décadas de vida. Ele não deve ser confundido com carcinomas basais adenoides, que possuem um padrão de crescimento indolente.

G. Carcinoma adenoescamoso

Os carcinomas adenoescamosos contêm uma mistura de células glandulares e escamosas malignas; os subtipos incluem o tipo maduro, o tipo anel de sinete (carcinoma mucoepidermoide) e o tipo célula vítrea. O carcinoma de célula vítrea é uma forma pouco diferenciada de carcinoma adenoescamoso e tem um curso extremamente agressivo. Ele é responsável por aproximadamente 1-2% dos cânceres cervicais. Os adenocarcinomas simultâneos e os carcinomas de célula escamosa que invadem um ao outro são chamados de tumores de colisão.

H. Carcinomas neuroendócrinos

Aproximadamente um terço dos carcinomas de células pequenas da cérvice tem coloração positiva para marcadores neuroendócrinos (enolase específica do neurônio, cromogranina, sinaptofisina). Esses tumores precisam ser distinguidos dos tumores escamosos do tipo células pequenas. Eles têm uma alta frequência de invasão do espaço linfovascular, metástases de linfonodos, recorrência e sobrevida fraca. Os carcinomas neuroendócrinos

não são limitados às células tumorais de tamanho pequeno. Os carcinomas de células grandes pouco diferenciados podem expressar diferenciação neuroendócrina por imuno-histoquímica. Os tumores carcinoides, que surgem das células argirófilas do epitélio endocervical, são malignos, mas raramente foram associados com a síndrome carcinoide. Devido a sua propensão de propagação sistêmica precoce, a quimioterapia sistêmica é uma parte integral do tratamento de tumores neuroendócrinos da cérvice.

I. Outros tumores malignos

A extensão direta de tumores metastáticos para a cérvice inclui aqueles que se originam do endométrio, do reto e da bexiga. Metástases linfáticas ou vasculares ocorrem com menos frequência, mas estão associadas com carcinomas endometriais, ovarianos, gástricos, de mama, de colo, de rim e de pâncreas. Sarcomas, linfomas, coriocarcinomas e melanomas raramente são encontrados na cérvice.

► Prevenção

Até agora, a prevenção de morbidade e de morte por câncer cervical envolveu principalmente o reconhecimento e o tratamento de doença pré-invasiva e invasiva inicial. Mais de 60% das mulheres que desenvolvem câncer cervical nos países desenvolvidos nunca foram rastreadas ou não foram rastreadas nos últimos cinco anos. Os fatores de risco devem ser reconhecidos, e o rastreamento, a intervenção para o tratamento e a educação da paciente devem ser modificados.

O rastreamento citológico universal de todas as mulheres com 21 anos de idade ou mais deve ser continuado em uma base regular até que sejam descobertos meios de rastreamento melhores, mais sensíveis e mais específicos e o alcance para áreas mais pobres seja aprimorado. As mulheres com neoplasia cervical pré-invasiva devem ser tratadas e acompanhadas de forma intensiva (Fig. 48-5). É importante lembrar que os esfregaços de citologia cervical são de valor limitado para detectar doença francamente invasiva, com alguns estudos encontrando taxas falso-negativas de até 50%. A abstinência sexual é uma medida profilática eficaz, porém não prática. A educação de mulheres e homens jovens sobre os fatores de risco e a necessidade de rastreamento regular, bem como informação sobre a associação de infecção por HIV e tabagismo com o desenvolvimento de cânceres cervicais, é fundamental.

O papel da vacinação contra HPV foi abordado anteriormente.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Sangramento vaginal anormal é o sintoma mais comum de câncer invasivo e pode ter a forma de secreção leucorreica com coloração de sangue, manchas escassas ou sangramento abundante. A leucorreia, normalmente sanguinolenta ou purulenta, odorífera e não prurítica, está presente com frequência. Uma história

de sangramento após a relação sexual pode ser evocada no questionamento específico.

Dor pélvica, muitas vezes unilateral e que se irradia para o quadril ou para a coxa, é uma manifestação de doença avançada, assim como a perda involuntária de urina ou de fezes pela vagina, um sinal de formação de fistula. Fraqueza, perda de peso e anemia são características dos estádios tardios da doença, embora perda sanguínea aguda e anemia possam ocorrer em uma lesão volumosa ou ulcerativa de estágio I.

Os achados do exame físico incluem uma cérvix de aparência macroscopicamente normal com doença pré-clínica. À medida que a doença local progride, os sinais físicos aparecem. O câncer infiltrativo produz aumento, irregularidade e uma consistência firme da cérvix e eventualmente do paramétrio adjacente. O padrão de crescimento pode ser endofítico, levando a um aumento em forma de barril da cérvix, ou exofítico, quando a lesão geralmente aparece como uma lesão friável, sanguinolenta, tipo couve-flor da porção vaginal. A ulceração pode ser a manifestação primária de carcinoma invasivo; nos estádios iniciais, a mudança muitas vezes é superficial, de modo que ela pode se assemelhar a uma ectopia ou à cervicite crônica. Com a progressão da doença, a úlcera torna-se mais profunda e necrótica, com bordas endurecidas e uma superfície friável, hemorrágica. Os fundos de saco vaginais adjacentes podem ser os próximos envolvidos. Eventualmente, o envolvimento parametrial extenso pelo processo infiltrativo pode produzir um espessamento nodular dos ligamentos uterossacrais e cardinais, resultando em perda de mobilidade e de fixação da cérvix.

B. Biópsia

Devido à insuficiência das células malignas em descamar e ao efeito obscuro das células inflamatórias, não é incomum existir um carcinoma invasivo da cérvix apesar de um esfregaço citológico negativo. Qualquer lesão suspeita da cérvix deve ser examinada por biópsia adequada, independentemente do resultado do exame citológico. A biópsia de quaisquer áreas positivas para Schiller ou de qualquer lesão ulcerativa, granular, nodular ou papilar fornece o diagnóstico em muitos casos. Biópsias colposcopicamente direcionadas com amostra endocervical ou conização da cérvix podem ser requeridas quando relatos de suspeita ou de probabilidade de células de carcinoma exfoliadas são feitos pelo patologista e uma lesão visível ou palpável da cérvix não é evidente. Sinais de alerta colposcópicos de câncer invasivo inicial em um campo de NIC incluem capilares acentuadamente irregulares, aparecendo como vasos em forma de vírgulas, espirais e espagete com grande variação no calibre e mudanças abruptas de direção, muitas vezes causando ângulos agudos. Ulcerações ou uma aparência muito irregular da cérvix, com uma superfície amarelada, cerosa e inúmeros vasos sanguíneos atípicos, estranhos, são comuns. O sangramento também pode ocorrer após leve irritação.

C. Conização

No cenário de uma biópsia que revela CIS, em que a invasão não pode ser descartada, ou no cenário de uma colposcopia

negativa em razão de um esfregaço de citologia cervical significativamente anormal, a conização da cérvix deve ser realizada para determinar a presença ou a ausência de invasão. Se uma biópsia cervical mostra câncer microinvasivo (< 3 mm de invasão), uma biópsia por conização é necessária para descartar invasão mais profunda. A amostra de conização deve ser adequadamente marcada para o patologista (p. ex., com um pino ou sutura pequena), de modo que a área de envolvimento possa ser especificamente localizada em relação à circunferência e às margens da cérvix. A conização para uma lesão macroscopicamente sugestiva de câncer invasivo não é indicada, visto que ela apenas retarda o início do tratamento apropriado e predispõe a paciente a infecções pélvicas graves e a sangramento. O diagnóstico de uma lesão desse tipo quase sempre pode ser confirmado por biópsia cervical simples.

D. Achados radiológicos

As radiografias de tórax são indicadas em todas as pacientes com câncer cervical, e urografia excretora ou urografia por tomografia computadorizada (TC) deve ser realizada para determinar se há qualquer obstrução ureteral produzindo hidroureter e hidronefrose. A ressonância magnética (RM), a TC, a linfangiografia ou a tomografia por emissão de pósitron (PET) podem demonstrar envolvimento dos linfonodos pélvicos ou periaórticos ou outros locais de metástases. As sensibilidades da TC, da RM e da PET para metástases de linfonodos no câncer cervical são de aproximadamente 45%, 60% e 80%, respectivamente. A PET TC integrada parece ter uma sensibilidade levemente mais alta para detectar metástases nodais do que a PET isolada. Embora estes últimos estudos de imagem não sejam usados para determinar o estágio de doença na classificação da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), eles podem ter valor para planejar o tratamento, particularmente a extensão do campo de radioterapia ou do alcance da cirurgia.

► Estadiamento clínico

É importante estimar a extensão da doença não apenas para objetivos diagnósticos, mas também para planejar o tratamento. O estadiamento clínico também fornece um meio de comparação de métodos de terapia para vários estádios da doença no mundo inteiro. A classificação adotada pela FIGO é o sistema de estadiamento mais amplamente usado (Quadro 48-3). O câncer cervical é estadiado por exame clínico e avaliação da bexiga, dos ureteres e do reto. Se a lesão for claramente confinada à cérvix no exame de consultório, apenas radiografia do tórax e avaliação dos ureteres por urografia excretora ou TC com contraste intravenoso são necessárias para determinar o estágio da doença. Se não for possível avaliar a extensão da doença local no consultório, pode ser necessário um exame sob anestesia com cistoscopia e retoscopia. Embora a TC, a RM, a linfangiografia e a PET possam oferecer informações úteis para o planejamento do tratamento, esses achados não mudam o estágio de doença da FIGO. Ele também não pode ser modificado por achados cirúrgico-patológicos de doença metastática no momento de histerectomia radical ou de linfadenectomia.

Quadro 48-3 Estadiamento de câncer cervical da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) de 2009

Estádio FIGO	Definição
Estádio 0	Carcinoma <i>in situ</i>
Estádio I	Carcinoma cervical confinado à cérvix (extensão para o corpo deve ser desconsiderada)
Estádio IA ¹	Câncer cervical invasivo diagnosticado apenas por microscopia
Estádio IA1	Invasão estromal com profundidade menor do que 3 mm, menor do que 7 mm na extensão horizontal
Estádio IA2	Invasão estromal > 3, mas não mais do que 5 mm, e menor do que 7 mm na extensão horizontal
Estádio IB	Lesão clinicamente visível confinada à cérvix ou doença microscópica maior do que o estágio IA
Estádio IB1	Lesão clinicamente visível não > 4 cm
Estádio IB2	Lesão clinicamente visível > 4 cm
Estádio II	O tumor se estende além do útero mas não para a parede lateral pélvica ou terço inferior da vagina
Estádio IIA	Envolvimento vaginal sem envolvimento parametrial
Estádio IIA1	Lesão clinicamente visível não > 4 cm
Estádio IIA2	Lesão clinicamente visível > 4 cm
Estádio IIB	Envolvimento parametrial
Estádio III	O tumor se estende para a parede lateral pélvica e/ou causa hidronefrose e/ou se estende para o terço inferior da vagina
Estádio IIIA	Envolvimento do terço inferior da vagina sem extensão para a parede lateral
Estádio IIIB	Extensão para a parede lateral pélvica e/ou hidronefrose
Estádio IV	Extensão além da pelve verdadeira ou para dentro da mucosa do reto ou da bexiga
Estádio IVA ²	Extensão para os órgãos adjacentes
Estádio IVB	Metástases distantes

¹A profundidade da invasão não deve ser mais de 5 mm a partir da membrana basal epitelial da papila epitelial adjacente mais superficial até o ponto mais profundo de invasão onde o câncer se origina. Invasão do espaço vascular, venosa ou linfática, não afeta o estadiamento, mas deve ser observada porque pode afetar o tratamento futuro. Todas as lesões macroscopicamente visíveis (mesmo com apenas invasão superficial) são designadas para o estágio IB.

²A presença de edema bolhoso não é suficiente para classificar um tumor como estágio IVA. O achado de células malignas em lavados citológicos vesicais requer confirmação histológica adicional a fim de ser considerado estágio IVA.

Reproduzida, com permissão, de Sergio Pecorelli, Lucia Zigliani, Franco Odicino. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;105:107-108.

► Diagnóstico diferencial

Uma variedade de lesões da cérvix pode ser confundida com câncer. Entidades que devem algumas vezes ser descartadas incluem ectopia cervical, cervicite aguda ou crônica, condiloma acuminado, tuberculose cervical, ulceração secundária à DST (sífilis, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, cancroide), aborto de uma gravidez cervical, coriocarcinoma metastático ou outros cânceres e lesões raras como actinomicose ou esquistossomíase. O exame histopatológico geralmente é definitivo.

► Complicações

As complicações do câncer cervical, na maior parte, são aquelas relacionadas ao tamanho ou invasão do tumor, necrose do tumor, infecção e doença metastática. A história natural da doença foi descrita anteriormente. Também existem problemas que pertencem ao tratamento da doença (p. ex., cirurgia radical ou radioterapia; ver próxima seção, Tratamento).

► Tratamento

O carcinoma invasivo da cérvix propaga-se primariamente por extensão direta e disseminação linfática. O tratamento das pacientes com câncer cervical precisa abordar não apenas o local de tumor primário, mas também os tecidos adjacentes e os linfonodos. Isso é geralmente realizado por histerectomia radical e linfadenectomia pélvica, radioterapia com quimioterapia simultânea, ou uma combinação disso.

A. Tratamento de doença em estágio inicial (estádio IA2 até IIA2)

As pacientes com câncer cervical em estágio inicial podem ser tratadas com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica ou com radioterapia primária com quimioterapia simultânea. As taxas de cura globais em cinco anos para cirurgia e para radioterapia em pacientes operáveis são aproximadamente iguais. As vantagens da cirurgia são: os ovários podem ser deixados intactos e transpostos para fora do campo de radiação se a terapia pós-operatória adjuvante for necessária; a extensão da doença pode ser determinada de forma cirúrgico-patológica; e linfonodos macroscopicamente metastáticos podem ser ressecados. Além disso, a cirurgia pode ser mais apropriada em mulheres com doença em estágio inicial sexualmente ativas, visto que a radioterapia causa estenose vaginal e atrofia. A radioterapia adjuvante com ou sem quimioterapia concomitante é administrada para pacientes selecionadas com risco aumentado de recorrência após histerectomia radical.

1. Histerectomia radical e linfadenectomia terapêutica

— A histerectomia radical (técnicas inicialmente descritas por Wertheim, Meigs e Okabayashi) com linfadenectomia pélvica é o procedimento cirúrgico para câncer invasivo limitado à cérvix e à parte superior da vagina (estádios I e II). A operação é tecnicamente difícil e deve ser realizada apenas por profissionais experientes em cirurgia pélvica radical. A cirurgia envolve dissecação dos ureteres a partir das estruturas paracervicais, de modo que

Quadro 48-4 Tipos de hysterectomia com base na radicalidade

Tipo de hysterectomia	Princípios de procedimento
Tipo I	Hysterectomia extrafascial com remoção de todo tecido cervical sem dissecar a própria cérvice.
Tipo II	A artéria uterina é ligada onde ela atravessa o ureter. Os ligamentos uterossacrais e cardinais são divididos no meio do caminho na direção de sua inserção até o sacro e a parede lateral pélvica. O terço superior da vagina é ressecado.
Tipo III	A artéria uterina é ligada na sua origem a partir da artéria vesical superior ou ilíaca interna. Os ligamentos uterossacrais e cardinais são ressecados nas suas inserções até o sacro e a parede lateral pélvica. A metade superior da vagina é ressecada.
Tipo IV	O ureter é completamente dissecado do ligamento vesicouterino, a artéria vesical superior é destruída e três quartos da vagina são ressecados.
Tipo V	Envolve a ressecção adicional de uma porção da bexiga ou da parte distal do ureter com reimplantação ureteral para dentro da bexiga.

os ligamentos que sustentam o útero e a parte superior da vagina possam ser removidos. Quando a operação é feita por via vaginal, uma incisão de Schuchardt (paravaginal) profunda é requerida para exposição. Cinco tipos diferentes de hysterectomia foram descritos com base na extensão da dissecação parametrial e no tecido vaginal removido (Quadro 48-4). Normalmente, uma hysterectomia do tipo I é indicada para pacientes com doença de estágio IA1. Um tratamento alternativo é a conização cervical na paciente jovem que deseja preservar a fertilidade. Os estádios IA2 até IIA2 podem ser tratados com uma hysterectomia do tipo II (radical modificada) ou do tipo III (radical). Raramente é necessário remover tanto tecido vaginal como era inicialmente recomendado. Contanto que uma limpeza tumoral completa possa ser fornecida, uma hysterectomia radical modificada parece fornecer resultados terapêuticos comparáveis a uma hysterectomia radical para doença de estágio IB e IIA, mas com tempo de operação menor e morbidade urológica mais baixa. A linfadenectomia pélvica total é indicada no momento da hysterectomia radical, seguida por uma linfadenectomia para-aórtica para tumores maiores do que 2 cm ou aqueles com linfonodos pélvicos suspeitos. A ressecção de todos os linfonodos macroscopicamente envolvidos fornece uma vantagem de sobrevida distinta. A avaliação microscópica dos linfonodos permite adaptar o campo de radioterapia pós-operatória, se indicado.

2. Radioterapia pós-operatória adjuvante com ou sem quimioterapia concomitante — A radioterapia adjuvante

pós-operatória com quimioterapia concomitante é indicada em mulheres com câncer cervical localizado com alto risco de doença recorrente, como linfonodos positivos, margens de ressecção positivas ou próximas, ou envolvimento parametrial microscópico. Nesse cenário, a radioterapia adjuvante com quimioterapia baseada em platina é superior à radioterapia adjuvante isolada, com uma melhora no intervalo livre de progressão de quatro anos de 63 para 80%. As mulheres com fatores de risco intermediários para doença recorrente, como tumor de tamanho grande, invasão estromal cervical profunda e invasão do espaço linfovascular, também se beneficiam da radioterapia adjuvante pós-operatória. Essas pacientes têm um aumento na sobrevida livre de recorrência de dois anos de 88% com radioterapia adjuvante *versus* 79% sem terapia adjuvante. Ainda está sendo investigado se a adição de quimioterapia à radioterapia adjuvante melhora mais os resultados para mulheres com fatores de risco intermediários.

3. Radioterapia primária com quimioterapia concomitante — Para o tratamento de câncer cervical inicial (estádios IA até IIA), a terapia primária com radioterapia definitiva ou cirurgia radical seguida por radioterapia adaptada, se indicada pelos achados cirúrgicos, produz resultados comparáveis. A escolha do tratamento depende do tamanho do tumor, da condição geral da paciente e de suas preferências. A cirurgia é muitas vezes preferida para pacientes jovens na esperança de preservar a função ovariana. Se houver probabilidade de a paciente precisar de radioterapia pós-operatória, a transposição dos ovários para um local fora do campo de radioterapia pode ser realizada. O principal argumento para quimiorradioterapia primária baseia-se em pacientes com tumores maiores, devido à morbidade agregada de terapia de três modalidades (ver mais adiante a seção Situações Especiais; câncer cervical volumoso de estádios IB2 e IIA2). Para radioterapia primária de câncer cervical, a radioterapia de feixe externo é usada em combinação com irradiação intracavitária (ver Capítulo 52). Pelo menos cinco ensaios controlados demonstraram a superioridade da radioterapia com quimioterapia baseada em platina simultânea sobre a radioterapia isolada. Isso tem levado à adoção de radioterapia mais quimioterapia simultânea como o padrão de cuidado sempre que a radioterapia é dada para o tratamento de câncer cervical sobre um amplo espectro de estádios da doença.

B. Tratamento de doença localmente avançada (estádio IIB até IVA)

As pacientes com câncer cervical localmente avançado são mais bem tratadas com radioterapia primária (feixe externo mais braquiterapia; ver Capítulo 52) com quimioterapia concomitante. A radioterapia de campo estendido deve ser considerada na presença de metástases de linfonodos para-aórticos documentadas no estadiamento cirúrgico ou por imagem, especialmente quando confirmada por biópsia e na ausência de outras metástases sistêmicas. O benefício da terapia de modalidade combinada baseada em cisplatina sobre a radioterapia isolada para doença avançada foi demonstrado em pelo menos três ensaios controlados randomizados, que encontraram uma redução de 30-50%

no risco de morte por câncer cervical em pacientes tratadas com quimiorradioterapia comparadas com aquelas tratadas com radioterapia isolada. Essa diferença é mais significativa para pacientes com doença de estágio II (e doença IB volumosa) nas quais, em um estudo, a quimiorradioterapia, comparada com a radioterapia isolada, aumentou as taxas de sobrevida de 5 anos de 58 para 77%. Para pacientes com doença mais avançada, ainda há benefício significativo, mas parece ser menos pronunciado. O esquema de fármacos favorável não é conhecido. Muitos especialistas recomendam cisplatina semanal concomitantemente com radioterapia. Um estudo recente sugeriu a superioridade de cisplatina/gemcitabina de combinação semanal durante a quimiorradioterapia. Contudo, o grupo experimental também recebeu dois ciclos adicionais de cisplatina/gemcitabina adjuvante após braquiterapia e a toxicidade foi significativa. Não se sabe qual proporção da melhora no resultado pode ser atribuída para a quimioterapia com múltiplos agentes *versus* a quimioterapia adjuvante. Essa questão está sendo investigada atualmente pelo Gynecologic Cancer Intergroup.

C. Tratamento de doença primária disseminada (estádio IVB) e persistente ou recorrente

O uso de agentes quimioterápicos no tratamento do carcinoma cervical tem sido desestimulado. Isso ocorre, em parte, porque muitas pacientes que podem ser candidatas para esse tipo de tratamento apresentam-se com doença disseminada ou têm câncer que não respondeu à cirurgia radical ou à radioterapia. Nesse cenário, a quimioterapia é geralmente paliativa e não curativa. Atividade modesta no câncer cervical recorrente ou disseminado tem sido observada com cisplatina, ifosfamida, paclitaxel e vinorelbina como agente único. Se a paciente puder tolerar, a quimioterapia com múltiplos agentes é preferida, visto que ela está associada com taxas de resposta significativamente mais altas e sobrevida livre de progressão mais longa. Há também uma pequena vantagem de sobrevida global para a quimioterapia com múltiplos agentes com cisplatina e topotecano. A terapia de combinação usando paclitaxel e platina oferece resultados muito semelhantes, com taxa de resposta e tempo de sobrevida médio de 36% e 9,7 meses, comparada com 27% e 9,6 meses, respectivamente, para cisplatina e topotecano. Outros esquemas de combinação aceitáveis incluem cisplatina/vinorelbina e cisplatina/gemcitabina. A ressecção cirúrgica de metástases pulmonares é uma alternativa à quimioterapia paliativa para pacientes altamente selecionadas com metástases pulmonares isoladas, potencialmente ressecáveis. A radioterapia paliativa pode ser indicada, especialmente para o controle de sintomas, como dor ou hemorragia. Se uma paciente desenvolve uma massa palpável na região supraclavicular esquerda, o tratamento paliativo pode ser com radioterapia e quimioterapia concomitante, com ou sem ressecção.

D. Exenteração pélvica total para recorrência de doença pélvica central isolada

As pacientes que desenvolvem uma recorrência central de câncer cervical após terapia primária com radioterapia ou após

cirurgia seguida por radioterapia podem ser candidatas para esse procedimento cirúrgico extenso, potencialmente curativo, se uma avaliação completa não revelar evidência de doença metastática. Em uma pequena proporção de pacientes com câncer da cérvice tratadas inicialmente com radioterapia, uma pequena recorrência do câncer pode ser observada centralmente dentro da cérvice. Uma histerectomia radical pode ser uma alternativa à exenteração pélvica total nesse subgrupo selecionado de pacientes. A cirurgia é o único método potencialmente curativo para tratar cânceres que persistem ou que recorrem centralmente após radioterapia adequada. Nesses casos, a exenteração pélvica é muitas vezes necessária para certificar-se de que todo o câncer foi removido.

A exenteração pélvica é uma das operações mais formidáveis de todas as operações ginecológicas e requer remoção da bexiga, do reto e da vagina junto com o útero se a histerectomia ainda não foi realizada. Isso é seguido pela fase reparadora do procedimento. A derivação urinária precisa ser fornecida, necessitando da criação de uma bolsa ileocolônica continente ou de um conduto íleo não continente. Em qualquer caso, um estoma é criado na parede abdominal anterior. Se ressecção retal extensa for requerida, uma colostomia sigmoide serve para a passagem de fezes. Se uma anastomose retal baixa pode ser realizada, uma colostomia de derivação temporária é recomendada para todas as pacientes que receberam radioterapia prévia. A vagina pode ser reconstruída usando-se vários retalhos miocutâneos, como retalhos miocutâneos do reto abdominal vertical ou do grácil. Dependendo da localização da lesão, uma exenteração anterior (preservação do retossigmoide) ou posterior (preservação da bexiga) é às vezes uma alternativa.

Devido às altas taxas de morbidade e mortalidade cirúrgicas, critérios rigorosos são necessários para justificar esses procedimentos. A exenteração pélvica deve ser reservada principalmente para problemas que não podem ser efetivamente tratados de outra maneira. Em resumo, isso significa (1) uma persistência ou recorrência de câncer cervical comprovada por biópsia após um curso adequado de radioterapia ou cirurgia radical na qual o tumor recorrente ou persistente ocupa a porção central da pelve (sem metástases) e é completamente removível; e (2) uma paciente que é capaz de lidar com os estomas urinários e fecais no abdome criados pela operação. Tanto a preparação psicológica como a física da paciente para essa operação e suas consequências são de vital importância. Devido às extremas dificuldades encontradas na avaliação pré-operatória acurada, apenas metade das pacientes exploradas para uma exenteração pélvica total terá confirmação intraoperatória de ter doença não metastática, ressecável. Os fatores prognósticos favoráveis além de uma recorrência pélvica central isolada sem fixação da parede lateral são um intervalo longo livre de doença e tamanho da recorrência < 3 cm de diâmetro. A taxa de sobrevida de cinco anos após exenteração pélvica para câncer cervical recorrente é em média 30-40%.

E. Cuidado paliativo

O cuidado minucioso de uma paciente com câncer envolve, além da terapia antitumoral, bom alívio de sintomas e apoio pessoal e

familiar. O cuidado paliativo para pacientes com câncer cervical progressivo implica muitos desafios. A ênfase deve ser para facilitar conforto, dignidade, autonomia e reabilitação e desenvolvimento pessoal, especialmente em razão de uma doença incurável.

Muitas pacientes com câncer cervical progressivo eventualmente desenvolvem sintomas relacionados principalmente ao local e à extensão da doença maligna. A ulceração da cérvice e da vagina adjacente produz uma secreção fétida. A necrose e a crosta de tecido podem iniciar hemorragia letal. Se a bexiga ou o reto estiver envolvido na ruptura de tecido, fistulas resultam em incontinência de urina e de fezes. A dor causada por envolvimento do plexo lombossacral, dos tecidos moles da pelve ou dos ossos é muitas vezes encontrada na doença avançada. A compressão ureteral que leva à hidronefrose e, se bilateral, à insuficiência renal e à uremia é um evento terminal comum. O conforto e o bem-estar da paciente podem ser consideravelmente aumentados mesmo se a cura não puder ser alcançada.

Uma secreção fétida e purulenta pode ser amenizada por duchas adstringentes e cremes ou supositórios vaginais antimicrobianos. A hemorragia da vagina muitas vezes pode ser controlada por uma compressa na área utilizando gaze impregnada com um agente hemostático; ocasionalmente, radioterapia emergente ou embolização da artéria hipogástrica é indicada.

O manejo atual de dor intensa combina o uso de um narcótico de ação longa como a morfina ou um adesivo de fentanil transdérmico com narcóticos de ação curta para dor incidental e agentes anti-inflamatórios não esteroides. Ansiolíticos e antidepressivos podem ser de valor considerável. Para pacientes com dor significativa que não estão mais respondendo às medicações orais, pode-se iniciar a administração de morfina subcutânea ou intravenosa. Em pacientes com dor lombar ou nas extremidades inferiores, um cateter peridural pode ser colocado e conectado a uma bomba subcutânea com um reservatório para instilação de morfina contínua. Esse método fornece alívio da dor sem os efeitos sedativos dos narcóticos orais e parenterais.

A radioterapia pode ser muito útil no alívio da dor causada por metástases ósseas e no tratamento de lesões que recorrem após tratamento cirúrgico primário de câncer cervical. Em geral, se a terapia inicial foi realizada por radioterapia adequada, um novo tratamento é contraindicado porque tem pouco benefício e carrega o potencial de necrose de radioterapia maciça.

► Situações especiais

A. Doença de estágio IA1

O diagnóstico definitivo de carcinoma microinvasivo da cérvice só pode ser feito por conização. Essas pacientes podem ser tratadas por histerectomia vaginal ou abdominal simples. Para uma mulher jovem que deseja manter a fertilidade, a conização só é uma modalidade de tratamento aceitável para carcinoma microinvasivo com uma profundidade de invasão de 3 mm ou menos, se as margens de conização forem negativas e se não houver evidência de invasão do espaço linfovascular. Se a margem de conização e a amostra endocervical forem positivas, o risco de doença residual é de até 33%. Nesse caso, deve-se

repetir a conização se o objetivo for a preservação uterina. O estadiamento da FIGO não é influenciado pela presença de invasão do espaço linfovascular, que ocorre em quase 10% das pacientes com doença em estágio IA1. Essas pacientes têm um risco pequeno, mas significativo de metástases de linfonodos para os linfonodos parametriaux e pélvicos. Esse subgrupo de pacientes deve, portanto, ser tratado como pacientes com doença de estágio IA2.

B. Traquelectomia radical

Durante as duas últimas décadas, a traquelectomia radical evoluiu como uma alternativa à histerectomia radical em mulheres jovens cuidadosamente selecionadas, com câncer cervical de estágio inicial (IA2 ou IB1 pequeno) e sem evidência de metástases de linfonodos, que desejam preservar a fertilidade. Uma RM pré-operatória é fundamental para o planejamento do tratamento, visto que ela permite a medida da distância entre a margem superior da lesão e o istmo. A traquelectomia radical pode ser realizada de modo transvaginal ou abdominal via abordagem aberta ou robótica; idealmente a cérvice é amputada 1 cm acima do tumor para otimizar o resultado oncológico e 1 cm abaixo do istmo para manter alguma função cervical para futuras gestações. Uma linfadenectomia terapêutica aberta ou minimamente invasiva é realizada e, após ressecção radical da cérvice, uma cerclagem é colocada. A experiência com essa técnica está crescendo e o resultado oncológico, com taxas de recorrência < 5% e taxas de mortalidade de 2-3%, é comparável em pacientes cuidadosamente selecionadas para histerectomia radical. Uma revisão dos resultados de gravidez em mulheres que se submeteram à traquelectomia radical revelou que 40% das mulheres engravidaram após esse procedimento. Das mulheres que engravidaram, 16-20% tiveram um abortamento no primeiro trimestre, perto de 10% tiveram uma perda gestacional no segundo trimestre, 25% tiveram um parto pré-termo e 42% deram à luz um bebê nascido vivo a termo. A maioria dos desfechos de gravidez bem-sucedidos ocorreu com uma cerclagem no local.

C. Câncer cervical volumoso

O manejo de pacientes com doença em estágio IB2 e IIA2 volumosa é uma questão de debate considerável. As estratégias de manejo propostas incluem as seguintes:

1. Radioterapia primária com quimioterapia concomitante e a opção de uma histerectomia extrafascial adjuvante subsequente — A radioterapia com a adição de quimioterapia concomitante é normalmente recomendada para pacientes com cânceres cervicais volumosos. Muitos desses tumores, contudo, contêm áreas centrais hipóxicas que não respondem bem à radioterapia, como é refletido em uma taxa de falha pélvica de 15-35%. Isso fornece a análise racional para a realização de uma histerectomia adjuvante após radioterapia, que está associada com uma redução significativa em recorrências pélvicas para 2-5%. Contudo, o impacto da histerectomia adjuvante sobre as recorrências extrapélvicas e a sobrevida não é bem estabelecido.

2. Histerectomia radical primária e linfadenectomia terapêutica, seguidas por radioterapia adaptada com quimioterapia concomitante quando indicada por achados patológicos

— Os benefícios potenciais dessa abordagem incluem a remoção do tumor primário grande, o estadiamento cirúrgico completo com a oportunidade de ressecar quaisquer linfonodos macroscopicamente envolvidos e a preservação da função ovariana, visto que a transposição ovariana pode ser realizada se houver probabilidade de radioterapia adjuvante. Se a radioterapia pós-operatória for necessária, o campo de radioterapia pode ser adaptado aos achados cirúrgico-patológicos. A ressecção de linfonodos macroscopicamente envolvidos tem um benefício terapêutico porque melhora a sobrevida para aquelas pacientes com metástases de linfonodos microscópicos apenas. Uma abordagem cirúrgica primária deve ser feita em pacientes com doença inflamatória pélvica aguda ou crônica, uma massa anexial coexistente não diagnosticada, ou alterações anatômicas que tornam difícil a radioterapia.

3. Quimioterapia neoadjuvante seguida por histerectomia radical e linfadenectomia e quimiorradioterapia subsequente quando indicada por achados patológicos

— A quimioterapia neoadjuvante, muitas vezes três ciclos de terapia de combinação baseada em platina seguida por histerectomia radical e linfadenectomia, tem sido proposta como uma estratégia de tratamento para essas pacientes. A quimioterapia neoadjuvante melhora a ressecabilidade de lesões volumosas, o controle de doença pélvica e possivelmente a sobrevida a longo prazo. Embora seja uma estratégia de tratamento provocativa, em muitos estudos, as pacientes por fim receberam tratamento com múltiplas modalidades com quimioterapia, cirurgia radical e radioterapia, e permanece incerto se o uso de quimioterapia adjuvante seguida por cirurgia fornece resultados superiores a longo prazo na era da quimiorradioterapia moderna. Essa questão está sendo estudada atualmente nos ensaios de fase III pela European Organization for the Research and Treatment of Cancer.

D. Carcinoma da cérvix durante a gravidez

O carcinoma invasivo da cérvix na gravidez é encontrado com mais frequência em áreas onde o exame citológico pré-natal de rotina é feito. A citologia cervical anormal na gravidez pede avaliação colposcópica imediata e quaisquer outras modalidades diagnósticas necessárias para excluir câncer invasivo (ver seção sobre doença pré-invasiva).

O câncer cervical invasivo complica aproximadamente 0,05% das gestações. Como é o caso das pacientes não grávidas, o principal sintoma é o sangramento, mas o diagnóstico muitas vezes não é obtido porque acredita-se que o sangramento está relacionado à gravidez e não ao câncer. A possibilidade de câncer deve ser mantida em mente. O diagnóstico e o manejo de câncer cervical invasivo durante a gravidez fornecem muitos desafios para a paciente e para o médico. A gravidez parece não afetar o prognóstico para mulheres com câncer cervical e o feto não é afetado pela doença materna, mas pode sofrer morbidade por seu tratamento (p. ex., parto pré-termo).

Se a gravidez é inicial e a doença for de estágio I até IIA, histerectomia radical e linfadenectomia terapêutica podem ser realizadas com o feto deixado *in situ*, a menos que a paciente esteja relutante em interromper a gravidez. As mulheres em uma idade gestacional próxima da viabilidade fetal ou que não desejam perder o bebê podem decidir continuar a gravidez após discussão cuidadosa sobre os riscos maternos. Com a doença em estágio inicial (estádio IB1/IIA1), a literatura sustenta manejo expectante com exames seriais cuidadosos para excluir progressão da doença como uma escolha razoável. Com doença mais avançada (\geq estágio IB2/IIA2), a quimioterapia neoadjuvante pode oferecer uma oportunidade de protelar a terapia definitiva até a maturidade fetal enquanto reduz os riscos maternos potencialmente associados com demora no tratamento. O parto em pacientes com displasia cervical e CIS pode ser via vaginal. As pacientes com câncer cervical invasivo devem fazer cesariana para evitar potencial hemorragia cervical e disseminação de células tumorais durante o parto vaginal. Uma histerectomia radical por cesariana com linfadenectomia terapêutica é o procedimento de escolha para pacientes com doença em estádios IA2-IIA logo que a maturidade fetal for estabelecida.

Como na paciente não grávida, a radioterapia com quimioterapia concomitante é utilizada para o tratamento de doença mais avançada. A irradiação pode ser realizada com a expectativa de aborto espontâneo. Em casos selecionados com doença localmente avançada na qual a paciente se recusa a interromper a gravidez, deve-se dar consideração para a quimioterapia neoadjuvante em um esforço de prevenir a progressão da doença durante o tempo necessário para atingir maturidade fetal. O parto deve ser por cesariana. Uma linfadenectomia pode ser realizada ao mesmo tempo. Após o parto, a paciente deve receber quimiorradioterapia seguindo as orientações estabelecidas para a paciente não grávida.

E. Carcinoma do coto cervical

Cerca de 2% de todos os cânceres cervicais ocorrem no coto cervical. O câncer cervical em estágio inicial observado em um coto cervical (deixado *in situ* após histerectomia supracervical para uma indicação não relacionada) deve ser tratado com traquelectomia radical e linfadenectomia terapêutica na paciente clinicamente apta. A cirurgia é preferida sobre a quimiorradioterapia nesse cenário, visto que a administração de uma dose de radioterapia adequada pode ser difícil em uma paciente com um coto cervical curto. Contudo, a radioterapia com quimioterapia concomitante é a modalidade de tratamento preferida para pacientes com doença mais avançada.

F. Câncer cervical incidentalmente diagnosticado após histerectomia simples

As mulheres que possuem doença microinvasiva após uma histerectomia simples não requerem nenhuma terapia adicional. As pacientes com doença invasiva que não têm doença parametrial macroscópica são candidatas a parametrectomia radical, vaginectomia superior e linfadenectomia. Essa abordagem pode ser particularmente desejável para mulheres jovens nas quais a

função ovariana pode ser preservada ou para qualquer mulher cirurgicamente apta com linfonodos aumentados que devem ser ressecados antes da quimiorradioterapia. As indicações para quimiorradioterapia seguem as mesmas diretrizes descritas anteriormente. A quimiorradioterapia pode estar associada com menos morbidade e resultados oncológicos comparáveis.

► Complicações da terapia

A. Cirurgia radical

A taxa de mortalidade operatória na histerectomia radical com linfadenectomia foi reduzida para < 1%. A complicação mais comum é disfunção vesical prolongada. Aproximadamente 75% das pacientes têm recuperação adequada da função vesical dentro de uma a duas semanas após a histerectomia radical e muitas pacientes terão função de micção satisfatória em três semanas. As complicações graves incluem formação de fístula; fístula ureterovaginal é o tipo mais comum (1-2%), seguida por fístulas vesicovaginais e retovaginais. A histerectomia radical modificada, comparada à histerectomia radical, está associada com um tempo de operação mais curto, um retorno mais rápido da função da bexiga e menos fístulas. Outras complicações são infecções do trato urinário, linfocelos e linfedema, sepse da ferida, deiscência, doença tromboembólica, íleo, hemorragia pós-operatória e obstrução intestinal.

A taxa de mortalidade cirúrgica por exenteração pélvica tem sido reduzida de aproximadamente 25% para < 5%, mas até 50% das pacientes experimentam morbidade maior. As complicações incluem hemorragia intraoperatória e pós-operatória, morbidade infecciosa, fístulas urinárias ou obstrução urinária, disfunção da

bolsa urinária, pielonefrite, obstrução intestinal ou vazamentos e fístulas intestinais, retração estomal, distúrbios eletrolíticos e outras ocorrências menos comuns.

B. Radioterapia com quimioterapia concomitante

Ver Capítulo 52.

► Acompanhamento pós-tratamento

Aproximadamente 35% das pacientes com câncer cervical invasivo terão doença recorrente ou persistente após o tratamento. Cerca de 50% das mortes por câncer cervical ocorrem no primeiro ano após o tratamento, outras 25% no segundo ano e 15% no terceiro ano. Isso explica o esquema geralmente aceito de supervisão pós-tratamento em pacientes assintomáticas com consultas mais frequentes inicialmente. As pacientes sintomáticas devem ser avaliadas com exames apropriados imediatamente quando os sintomas ocorrem. Os sinais e sintomas mais comuns de doença maligna recorrente são um tumor palpável na pelve ou no abdome, ulceração da cérvix ou da vagina, dor na pelve, nas costas, na virilha e na extremidade inferior, edema de extremidade inferior unilateral, sangramento ou secreção vaginal, linfadenopatia supraclavicular, ascite, perda de peso inexplicada, obstrução ureteral progressiva e tosse (especialmente com hemoptise ou dor torácica).

A Society of Gynecologic Oncologists desenvolveu recentemente recomendações estratificadas de risco para o acompanhamento pós-tratamento de pacientes com câncer cervical. Essas recomendações estão resumidas no Quadro 48-5.

Quadro 48-5 Recomendações de supervisão de câncer cervical

Revisão de sintomas e exame físico	0-12 meses	12-24 meses	24-36 meses	3-5 anos	> 5 anos
Risco baixo (estádio inicial, tratado apenas com cirurgia, sem terapia adjuvante)	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses*	A cada 6 meses*	A cada 6 meses*
Risco alto (estádio avançado, tratado com químio/RT primária ou cirurgia mais terapia adjuvante)	A cada 3 meses	A cada 3 meses	A cada 3 meses	A cada 3 meses	A cada 3 meses*
Teste de Papanicolaou/citologia	Anualmente†	Anualmente†	Anualmente†	Anualmente†	Anualmente†
Imagem radiográfica de rotina (RXT, PET/TC, RM)	Dados insuficientes para sustentar o uso de rotina	Dados insuficientes para sustentar o uso de rotina	Dados insuficientes para sustentar o uso de rotina	Dados insuficientes para sustentar o uso de rotina	Dados insuficientes para sustentar o uso de rotina
Suspeita de recorrência	TC e/ou PET	TC e/ou PET	TC e/ou PET	TC e/ou PET	TC e/ou PET

Químio, quimioterapia; TC, tomografia computadorizada; RXT, raio X de tórax; RM, ressonância magnética; PET, tomografia por emissão de pósitron; RT, radioterapia.

*Pode ser acompanhado por generalista ou oncologista ginecológico.

†Evidência insuficiente de recorrência de câncer, mas pode ter valor na detecção de outra neoplasia do trato genital inferior.

Reproduzida, com permissão, de Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466-478.

Prognóstico

Os fatores prognósticos principais que afetam a sobrevida são estágio, estado de linfonodos, volume do tumor, profundidade da invasão estromal cervical, invasão do espaço linfovascular e, em um grau menor, tipo e grau histológicos. Após o estágio da doença, o estado dos linfonodos é o fator prognóstico mais importante. Por exemplo, após cirurgia radical, as pacientes com doença em estágio IB ou IIA possuem uma sobrevida em cinco anos de 88-96% com linfonodos negativos, comparadas com 64-73% na presença de metástases de linfonodos.

O Quadro 48-6 resume as taxas de sobrevida por estágio da doença. Elas são baseadas no FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer, no qual os resultados de tratamento para cada estágio de câncer cervical são relatados por mais de 100 instituições participantes no mundo inteiro. Os resultados são equivalentes quanto às taxas de cura em cinco anos, ou àquelas pacientes que estão vivendo e não mostram evidência de câncer cervical cinco anos após o início do tratamento. As recorrências após radioterapia não são muitas vezes localizadas centralmente e, dessa forma, não são suscetíveis aos procedimentos de exenteração. Apenas cerca de 25% das recorrências são localizadas na porção central da pelve. O local mais comum de recorrência é a parede lateral pélvica.

American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2011. Available at: <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/cancer-facts-figures-2011>. Accessed September 10, 2011.

Anderson B, LaPolla J, Turner D, et al. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993;49:206-214. PMID: 8504989.

Quadro 48-6 Sobrevida de pacientes com câncer cervical baseada no estadiamento da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

Estádio	Número de pacientes (%)	Sobrevida		
		Um ano	Dois anos	Cinco anos
IA1	860	99,8%	99,5%	98,7%
IA2	227	98,2%	97,7%	95,9%
IB	3.480	98,1%	94,0%	86,5%
IIA	881	94,1%	85,6%	68,8%
IIB	2.375	93,3%	80,7%	64,7%
IIIA	160	82,8%	58,8%	40,4%
IIIB	1.949	81,5%	62,2%	43,3%
IVA	245	56,1%	35,6%	19,5%
IVB	189	45,8%	23,9%	15,0%

Ault KA. Vaccines for the prevention of human papillomavirus and associated gynecologic diseases: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61 (6 Suppl 1):S26-S31. PMID: 16729901.

Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer: a 25-year prospective experience with the Miami technique. *Cancer* 1993;71:1422-1437. PMID: 8431876.

Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209-216. PMID: 11041682.

Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. FIGO annual report: carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83(Suppl 1):41-47. PMID: 14763169.

Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD008285. PMID: 20091664.

Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, et al. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer* 1998;82:2241-2248. PMID: 9610715.

Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, et al. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:1877-1882. PMID: 107607665.

Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011;29:1678-1685. PMID: 21444871.

Eifel PJ, Thoms WW Jr, Smith TL, et al. The relationship between brachytherapy dose and outcome in patients with bulky endocervical tumors treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:113-118. PMID: 8270431.

Feeney DD, Moore DH, Look KY, et al. The fate of the ovaries after radical hysterectomy and ovarian transposition. *Gynecol Oncol* 1995;56:3-7. PMID: 7821844.

FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:103-104. PMID: 19367689.

Gallion HH, van Nagell JR Jr, Donaldson ES, et al. Combined radiation therapy and extrafascial hysterectomy in the treatment of stage IB barrel-shaped cervical cancer. *Cancer* 1985;56:262-265. PMID: 4005798.

Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Cancer* 1995;5:250-236. PMID: 11578485.

Hellström AC, Hellman K, Pettersson BE, et al. Carcinoma of the cervical stump: fifty years of experience. *Oncol Rep* 2011;25:1651-1654. PMID: 21431283.

Hopkins MP, Lavin JP. Cervical cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol* 1996;63:293. PMID: 8946860.

Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol* 2005;23:9329-9337. PMID: 16361632.

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90. PMID: 21296855.
- Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol* 2007;24:531-539. PMID: 17899494.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-1161. PMID: 10202166.
- Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001;80:3-12. PMID: 11136561.
- Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomized study of radical surgery versus radio-therapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-540. PMID: 9284774.
- Lazo PA. The molecular genetics of cervical carcinoma. *Br J Cancer* 1999;80:2008-2018. PMID: 10471054.
- Lee YN, Wang KL, Lin MH, et al. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases. *Gynecol Oncol* 1989;32:135-142. PMID: 2910773.
- Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-4631. PMID: 15911865.
- Metcalf KS, Johnson N, Calvert S, Peel KR. Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: is there a sentinel node? *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:411-414. PMID: 11240707.
- Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649-4655. PMID: 17920909.
- Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3113-3119. PMID: 15284282.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143. PMID: 10202164.
- Omura GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;21:123-126. PMID: 9023841.
- Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:165-171. PMID: 8991638.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64. PMID: 10200776.
- Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:703-716. PMID: 7860381.
- Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613. PMID: 10764420.
- Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44:265-272. PMID: 4417035.
- Plante M, Renaud MC, François H, et al. Vaginal radical trachelectomy: An oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;94:614-623. PMID: 15350349.
- Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, et al. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;98:3-10. PMID: 15936061.
- Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. *Obstet Gynecol* 1997;90:759-764. PMID: 9351760.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-1153. PMID: 10202165.
- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169-174. PMID: 16427212.
- Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466-478. PMID: 21752752.
- Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage IB squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997;67:61-69. PMID: 9345358.
- Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Coordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer* 1996;73:1001-1005. PMID: 8611418.
- Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183. PMID: 10329031.
- Sood AK, Sorosky JL, Mayr N, et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 2000;95:832-838. PMID: 10831976.
- Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, et al. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:50-53. PMID: 1733218.
- Tewari K, Cappuccini F, Gambino A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1998;82:1529-1543. PMID: 9554531.
- Vizcaino AP, Moreno V, Bosch F et al. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenocarcinoma and adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:536-545. PMID: 9466653.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19. PMID: 10451482.

Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluororacil plus cisplatin *versus* hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-1348. PMID: 10334517.

Wright JD, Nathavitharana R, Lewin SN, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol* 2010;115:585-590. PMID: 20177290.

49

Distúrbios pré-malignos e malignos do corpo uterino

Nicole D. Fleming, MD
Oliver Dorigo, MD, PhD

HIPERPLASIA E CARCINOMA ENDOMETRIAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Sangramento uterino anormal: menorragia, metrorragia ou sangramento da pós-menopausa.
- Fatores de risco: hiperestrogenismo — exposição de longa duração a estrogênios sem oposição (síndrome do ovário policístico, anovulação crônica, menopausa tardia e estrogênios exógenos); síndrome metabólica incluindo diabetes, hipertensão e obesidade; nuliparidade; aumento da idade; história de câncer de mama; predisposição genética (síndrome do câncer de colo hereditário não polipoide).
- Diagnóstico: amostragem endometrial, ultrassonografia.

► Patogênese

O câncer endometrial é a malignidade ginecológica mais comum. A American Cancer Society estima que mais de 43.000 novos casos tenham sido diagnosticados na década de 2010 e mais de 7.900 mulheres vieram a falecer de câncer endometrial. Nos EUA, mulheres brancas têm risco de desenvolver carcinoma endometrial de 2,4% em comparação com 1,3% para mulheres negras; contudo, a sobrevida para as mulheres brancas é de cerca de 8% maior em cada estágio do diagnóstico comparada com as mulheres negras. O pico da incidência do início é na sétima década de vida, mas 25% dos cânceres ocorrem em mulheres na pré-menopausa e a doença tem sido registrada em mulheres com idades de 20-30 anos.

A maioria dos carcinomas endometriais surge na base da hiperplasia endometrial e são tumores bem-diferenciados. Existem dois tipos principais de câncer endometrial. Os tumores do tipo I são mais comuns (85%) e tendem a ocorrer em mulheres mais jovens. Esses estão associados com exposição ao estrogênio não oposto endógeno ou exógeno e geralmente consistem em um tumor de grau baixo ou bem-diferenciado com um

prognóstico favorável. Os tumores do tipo II crescem independente do estrogênio, estão associados com atrofia endometrial e ocorrem na população idosa. As histologias endometrioides ou não endometrioides muito mal diferenciadas, como a sérica papilar e a célula clara, são incluídas nos tumores do tipo II e conferem alto risco de recidiva com prognóstico ruim. Os perfis de expressão do gene também se mostraram diferentes entre os tumores do tipo I e II, com mutações do gene PTEN mais comuns nos tumores de tipo I e a expressão excessiva de p53 mais comum nos de tipo II.

Os estrogênios e a progesterona são os dois principais hormônios que influenciam a condição metabólica e proliferativa do endométrio. Em geral, os estrogênios estimulam o endométrio, diferente da progesterona, que tem efeito antiproliferativo. A exposição em longo prazo aos estrogênios pode levar à hiperplasia endometrial e, subsequentemente, à hiperplasia endometrial atípica induzida por hormônio e câncer endometrial. As circunstâncias clínicas com níveis cronicamente altos de estimulação de estrogênio incluem obesidade, síndrome metabólica, síndrome do ovário policístico, terapia de reposição de estrogênio exógena e sem oposição e anovulação crônica nas mulheres na pré-menopausa. Os tumores da célula da granulosa do ovário podem produzir altos níveis de estrogênios e podem estar associados com hiperplasia ou câncer endometrial. O tamoxifeno com moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERM) usados para terapia adjuvante no câncer de mama possui um fraco efeito estrogênico sobre o endométrio e aumenta a incidência de câncer endometrial em cerca de duas ou três vezes. Contudo, o benefício da terapia por tamoxifeno para o câncer de mama supera o potencial aumento no câncer endometrial registrado com uma redução de 38% na taxa de risco cumulativo de 5 anos no grupo tratado com tamoxifeno.

Mais de uma dúzia de estudos de controle de caso indicam uma associação entre administração de estrogênio e carcinoma endometrial. Esses estudos relatam um aumento de 2 a 10 vezes na incidência de carcinoma endometrial em mulheres que receberam estrogênios sem oposição exógenos. O risco de câncer está relacionado com a dose e a duração da exposição e diminui com a interrupção do uso de estrogênio. O risco parece ser neutralizado pela adição de progestina cíclica durante 10 dias por

pelo menos a cada 1-3 meses. Nas mulheres sem uma histerec-tomia, a progestina deve ser acrescida ao tratamento para opor o efeito dos estrogênios sobre o endométrio. As biópsias endo-metrias para eliminar a hiperplasia endometrial ou a ultrasso-nografia pélvica para avaliar a espessura da faixa endometrial devem ser obtidas se ocorrer um sangramento anormal.

Cerca de 5-6% dos casos de câncer endometrial se desen-volvem em uma base genética. As mulheres com história pes-soal de câncer de ovário, colo ou mama bem como aquelas com uma história familiar de câncer endometrial podem correr risco mais elevado. No câncer colorretal hereditário não polipoide (CCHNP) ou síndrome de Lynch, há mais comumente um pa-drão autossômico dominante de hereditariedade para cânceres de colo e endometriais e, menos frequentemente, cânceres re-tais, ovarianos, do intestino delgado e renais. As pacientes com a síndrome de Lynch têm um risco para a vida de até 70% de de-senvolverem câncer ovariano. A maioria dos casos de CCHNP é um resultado de alterações nos genes de reparo MSH2, MLH1 ou MSH6.

► Estadiamento cirúrgico

No ano de 1988, o Comitê para o Câncer da International Fede-ration of Gynecology and Obstetrics (FIGO) introduziu um sis-tema de estadiamento cirúrgico para o carcinoma endometrial baseado na exploração abdominal, nos lavados pélvicos, histe-rectomia total com salpingo-ooforectomia e biópsias de linfonodo pélvico e para-aórtico seletivas. Isso foi revisado pelo Committee on Gynecologic Oncology (FIGO) em 2009 (Quadro 49-1). O grau do tumor se refere à arquitetura e atipia nuclear na histo-logia. A arquitetura do tumor é julgada pela porcentagem de elementos diferenciados (glandulares) *versus* não diferenciados (sólidos) dentro do espécime tumoral. Os tumores de grau I con-sistem em pelo menos 95% de tecido glandular e têm menos que 5% de um padrão de crescimento sólido não escamoso. As áreas de diferenciação escamosa não são consideradas áreas de cres-ci-mento de tumor sólido. Os tumores de grau 2 contêm 6-50% de padrão de crescimento sólido não escamoso. Os tumores com mais de 50% de padrão sólido são classificados como grau 3. A classificação nuclear depende da aparência do núcleo (tamanho do núcleo, padrão de cromatina) e é mais subjetiva. Uma classi-ficação arquitetural de 1 ou 2 é elevada em cerca de 1 ponto na presença de atipia nuclear significativa (grau nuclear 3).

Os tumores de estágio I são responsáveis por 75% de todos os carcinomas endometriais, o que explica o prognóstico global relativamente bom. Onze por cento dos cânceres são de estágio cirúrgico II e os 11% e 3% restantes são dos estágios cirúrgicos III e IV, respectivamente.

A. Hiperplasia endometrial

As hiperplasias glandulares do endométrio são condições be-nignas que podem ser classificadas como simples ou complexas e com ou sem atipia. Devido à sua associação com estados hi-perestrogênicos, as hiperplasias atípicas são consideradas lesões pré-malignas. Como a hiperplasia endometrial e o carcinoma endometrial apresentam-se clinicamente como um sangramento anormal, a amostragem endometrial completa ou curetagem

Quadro 49-1 Estadiamento cirúrgico da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) do carcinoma do corpo do útero

Estágio I: Tumor confinado ao corpo do útero Estágio IA: Ausência ou menos da metade da invasão miometrial Estágio IB: Invasão igual à ou a mais da metade do miométrio
Estágio II: Tumor invade o estroma cervical, mas não se estende além do útero (envolvimento glandular endocervical considerado de estágio I)
Estágio III: Disseminação local e/ou regional do tumor Estágio IIIA: Tumor invade a serosa do corpo do útero e/ou anexos Estágio IIIB: Envolvimento vaginal e/ou parametrial Estágio IIIC: Metástase para os linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos Estágio IIIC1: Positivo para nodos pélvicos Estágio IIIC2: Positivo para nodos para-aórticos com ou sem nodos pélvicos positivos
Estágio IV: Tumor invade a bexiga e/ou mucosa intestinal e/ou metástases distantes Estágio IVA: Tumor invade bexiga e/ou mucosa intestinal Estágio IVB: Metástases distantes incluindo linfonodos intra-abdominais e/ou inguinais

*Uma possível citologia deve ser relatada separadamente sem mudar o estágio.

Reproduzida, com permissão, da International Federation of Gynecology and Obstetrics. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:103-104.

fracionada é sempre necessária quando a hiperplasia está pre-sente, de modo a eliminar um carcinoma coexistente.

1. Hiperplasia sem atipia — Microscopicamente, este tipo de hiperplasia mostra acúmulo de glândulas no estroma sem atipia nuclear. Esse tipo de hiperplasia é frequentemente assintomática e encontrada incidentalmente nos espécimes da histerec-tomia. Quando acompanhada sem tratamento durante um período de 15 anos, aproximadamente 1% evoluiu para câncer endometrial, ao passo que 80% regrediram espontaneamente.

A hiperplasia simples sem atipia descreve glândulas aumen-tadas com um traço irregular. O acompanhamento, em longo prazo, revela um risco de 1% de progressão para carcinoma se não tratado. A hiperplasia complexa sem atipia (previamente de-signada de "hiperplasia adenomatosa") descreve um complexo repleto de aparência glandular cribiforme, com papilas intra-luminais. A hiperplasia complexa regride sob terapia com pro-gestina em aproximadamente 85% dos casos, mas avança para câncer em 3-5%, se não tratada.

2. Hiperplasia com atipia — A histologia da hiperplasia com atipia é caracterizada por glândulas endometriais que são revesti-das com células aumentadas. Uma razão nuclear-citoplasmática é um sinal de aumento na atividade nuclear (p. ex., transcri-ção). Os núcleos podem estar irregulares com cromatina gru-mosa e grosseira e nucléolos proeminentes. Essas hiperplasias são geralmente consideradas pré-malignas. A progressão para o carcinoma ocorre em 10% das atípicas simples e em 30% das hiperplasias atípicas complexas. A maioria dessas lesões regride

com terapia com progestina, mas tem uma taxa mais alta de recidiva quando a terapia é interrompida comparada a lesões sem atipia. Nas pacientes na peri e pós-menopausa com hiperplasias atípicas, que têm recidiva após a terapia por progestina ou que não podem tolerar os efeitos colaterais associados, a histerectomia vaginal ou abdominal é recomendada.

Um recente estudo de coorte prospectivo feito pelo Gynecologic Oncology Group (GOG) demonstrou que, nas pacientes com hiperplasia endometrial atípica não tratada na biópsia pré-operatória, 42,6% apresentaram um carcinoma endometrial simultâneo na histerectomia. No subconjunto de mulheres que tiveram biópsias interpretadas como hiperplasia endometrial menos do que atípica que se submeteram à histerectomia, 18,9% tinham câncer.

O termo **hiperplasia endometrial atípica** deve ser aplicado à neoplasia endometrial sem invasão. A hiperplasia endometrial atípica grave e o adenocarcinoma *in situ* descrevem histologias pré-invasivas que são frequentemente de difícil distinção do câncer endometrial invasivo precoce. Ainda é assunto de debate se o termo **adenocarcinoma *in situ*** deve ser usado para patologia endometrial. Em contrapartida, a lesão precursora para carcinomas séricos no carcinoma intraepitelial endometrial mostra células tumorais pleomórficas no epitélio da superfície endometrial e glândulas subjacentes sem invasão estromal.

Recentemente, o termo **neoplasia intraepitelial endometrial (NIE)** tem sido usado para descrever lesão pré-maligna do revestimento uterino que predispõe ao adenocarcinoma endometrial endometriode. As lesões de NIE foram descobertas por estudos de resultados moleculares, histológicos e clínicos e compreendem um subconjunto de lesões de hiperplasia endometrial. A NIE não deve ser confundida com carcinoma intraepitelial (CIE), que é um estágio inicial de adenocarcinomas séricos papilares que se originam a partir do endométrio glandular.

B. Carcinoma endometrial

O câncer endometrial é caracterizado por hiperplasia óbvia e anaplasia dos elementos glandulares, com invasão do estroma subjacente, miométrio e espaços vasculares. Embora a hiperplasia complexa atípica seja tida como uma lesão precursora, apenas cerca de 25% das pacientes com carcinoma apresentam uma história de hiperplasia.

Importantes fatores prognósticos incluem estágio, grau histológico e tipo celular, profundidade da invasão miometrial, presença de envolvimento do espaço linfovascular (EELV), condição de linfonodo, envolvimento do segmento uterino inferior e tamanho do tumor.

Os cânceres endometriais de histologia endometrial de qualquer grau sem invasão miometrial quase nunca estão associados com metástases dos linfonodos. A profundidade da invasão miometrial e o grau histológico estão correlacionados com a incidência de metástases de linfonodos pélvicos e aórticos. No estudo da patologia cirúrgica do GOG-33, a doença nodal foi mais frequente com o aumento do grau (3% grau 1, 9% grau 2, 18% grau 3), profundidade da invasão (invasão miometrial de 1% apenas o endométrio, de 5% um terço interno, de 6% um terço médio, de 25% um terço externo) e EELV (27% com EELV, 7% sem EELV). As pacientes com cânceres invasivos profundos

muito mal-diferenciados têm uma incidência de cerca de 35% de nodos pélvicos envolvidos e uma incidência de 10-20% de metástases nos nodos aórticos. Como as pacientes com metástases para os linfonodos correm um risco muito alto de recorrência, estes aspectos patológicos têm sérias implicações para o plano de tratamento.

O câncer endometrial pode se espalhar através de 4 possíveis rotas: extensão direta, metástases linfáticas, implantes peritoneais, após a disseminação transtubária e disseminação hematogênica. As lesões não diferenciadas (grau 3) podem se espalhar para os nodos pélvicos e aórticos enquanto ainda confinadas ao miométrio superficial. Nos subtipos de células claras e séricas, o padrão de disseminação é similar àquele do câncer ovariano e as metástases abdominais superiores são comuns. As metástases hematogênicas aos pulmões são incomuns com tumores primários limitados ao útero, mas ocorrem com a doença recorrente ou disseminada. O câncer endometrial se alastra via uma trajetória dupla para os linfonodos pélvicos e aórticos (Fig. 49-1). Os nodos aórticos raramente estão envolvidos quando os nodos pélvicos estão livres de metástases. Os linfonodos mais comumente envolvidos no câncer endometrial são encontrados no espaço do obturador.

As metástases vaginais ocorrem por metástases da submucosa linfática ou vascular em aproximadamente 3-8% das pacientes



▲ **Figura 49-1** Padrão de disseminação linfático duplo de carcinoma endometrial.

com doença de estágio clínico I. O conceito de que essas metástases ocorrem por derramamento tumoral pela cérvix, no momento da cirurgia, carece de suporte convincente. Contudo, as metástases vaginais são mais comuns com grau histológico mais alto e com segmento uterino ou envolvimento cervical inferior.

Os patologistas reconhecem vários tipos histológicos de carcinoma endometrial. Aproximadamente, 80% de todos os cânceres endometriais são do tipo endometriode com inúmeras variantes: viloglandular, secretório, com diferenciação escamosa e com células ciliadas. Esses tipos têm sinais e sintomas presentes, padrões de disseminação e comportamento clínico geral similares. Devido a isso, eles podem ser coletivamente considerados para propósitos de avaliação clínica, diagnóstico diferencial e tratamento. Os adenocarcinomas endometriais do fenótipo não endometriode mostram diferenciação mucinosa, sérica, de célula clara, escamosa, de célula pequena, mista ou de célula transicional.

1. Adenocarcinoma — O tipo mais comum de carcinoma endometrial é o adenocarcinoma, composto de glândulas malignas que variam de carcinoma bem-diferenciado (grau 1) a anaplásico (grau 3). Para determinar o estágio e o prognóstico, o tumor é geralmente classificado pela área não diferenciada mais visível sob o microscópio (Fig. 49-2). Nos EUA, o adenocarcinoma compreende 80% dos carcinomas endometriais.

2. Adenocarcinoma com diferenciação escamosa — Aproximadamente, 25% dos carcinomas endometriais contêm elementos escamosos focais a extensivos, variando de células escamosas brandas a focos que podem ser visualizados como carcinoma escamoso. O comportamento destes tumores com diferenciação escamosa é dependente do grau do componente glandular.

3. Carcinoma seroso — Histologicamente, este câncer é idêntico à arquitetura papilar complexa observada nos carcinomas serosos do ovário. O carcinoma seroso representa aproximadamente 10% dos carcinomas endometriais. Mulheres com carcinoma seroso têm maior probabilidade de ser mais velhas e menor probabilidade de ter estados hiperestrogênicos. Esses tumores são responsáveis por 50% de todas as recidivas nos



▲ **Figura 49-2** O adenocarcinoma do endométrio. Observe a demarcação aguda do tumor no istmo.

tumores do estágio I. Os tumores serosos se alastram cedo e envolvem as superfícies peritoneais da pelve e abdome. Os tumores também têm uma propensão para invasão miometrial e linfática. O prognóstico é desfavorável e as pacientes com tumores serosos devem ser tratadas de um modo similar àquele das pacientes com tumores ovarianos.

4. Carcinoma de célula clara — Este subtipo não está associado com carcinomas de célula clara da cérvix e vagina que são observados em mulheres jovens com exposição ao dietilestilbestrol. Os carcinomas de célula clara abrangem aproximadamente 1-4% de todos os carcinomas endometriais. A sua aparência microscópica é significativa para as células claras ou em cabeças de prego. Padrões sólidos, papilares, tubulares ou císticos são possíveis. O carcinoma de célula clara é comumente de grau alto e agressivo com invasão profunda e é visto em um estágio avançado. A idade média no diagnóstico é aproximadamente 67 anos, que é similar ao subtipo seroso, e não está associada com um estado hiperestrogênico.

5. Subtipos variados — Os carcinomas mucinosos compõem 1-9% dos adenocarcinomas endometriais. O citoplasma é positivo para mucina, antígeno carcinoembriogênico e coloração ácido periódico Schiff. O carcinoma secretório, presente em 1-2% dos casos, exibe vacúolos subnucleares ou supranucleares assemelhando-se ao endométrio secretório inicial. Esses cânceres raros se comportam de modo idêntico àquele dos carcinomas endometriais típicos. Os carcinomas de células escamosas puros são extremamente raros (< 1%) e estão associados com estenose cervical, piometra e inflamação crônica.

► Prevenção

Uma duplicação da incidência do câncer endometrial na década de 1970 correlacionou-se com uso de estrogênio não oposto na reposição hormonal e contraceptivos orais sequenciais durante os últimos 10 anos. A incidência decrescente na década de 1980 esteve relacionada ao uso de progesterona nos esquemas de reposição hormonal e pílulas de controle de natalidade em combinação com estrogênio de baixa dose.

Os estrogênios estão implicados como um fator causador no carcinoma endometrial baseado principalmente na alta incidência desta doença em pacientes com alterações presumidas no metabolismo de estrogênio e naquelas que tomam estrogênios endógenos. Além disso, as pacientes com ciclos anovulatórios correm risco mais alto de desenvolver câncer endometrial devido aos períodos prolongados de estimulação estrogênica do endométrio sem os efeitos opostos da progesterona. A progesterona tem um efeito antiproliferativo sobre o endométrio e pode induzir apoptose das células endometriais.

Classicamente, o carcinoma endometrial afeta as mulheres obesas, as nulíparas, as inférteis, as hipertensas e as brancas diabéticas, mas ele pode ocorrer na ausência de todos estes fatores. Diferente do câncer cervical, ele não está relacionado com a história sexual.

A histerectomia profilática e a salpingo-ooforectomia bilateral se mostraram estratégias efetivas para a prevenção do câncer endometrial e ovariano naquelas pacientes em alto risco.

Vários fatores de risco modificáveis para o carcinoma endometrial foram descritos, incluindo obesidade, diabetes, hipertensão e nuliparidade. A prevenção do câncer endometrial é primariamente baseada no controle de peso, exercício físico, controle adequado do diabetes e da hipertensão e aumento no cuidado de mulheres em alto risco. Além disso, uma história familiar cuidadosa de cada paciente irá ajudar a identificar pacientes com predisposição genética para câncer endometrial, por exemplo, como parte da síndrome do CCHNP. Se apropriado, essas pacientes devem se submeter a aconselhamento genético e a teste genético. Uma histerectomia após a conclusão da idade fértil é adequada para pacientes com síndrome CCHNP visto o risco para a vida de câncer endometrial de até 70%. A terapia hormonal em pacientes na pós-menopausa sem histerectomia deve sempre incluir um agente progestacional para opor a ação dos estrogênios sobre o endométrio. Os estrogênios devem ser administrados continuamente ou ciclicamente usando a dose mais baixa que controle os sintomas. A progesterona (10 mg de acetato de medroxiprogesterona ou 200 mg de progesterona micronizada) deve ser adicionada para os últimos 10-14 dias do ciclo para neutralizar o risco de carcinoma endometrial. Alternativamente, se o estrogênio e a progesterona são administrados continuamente, 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona é administrado diariamente.

► Achados clínicos

O início da hemorragia endometrial facilita a detecção nos estágios iniciais da doença. O sintoma mais comum presente é sangramento vaginal anormal, em particular o sangramento na pós-menopausa. Com menor frequência, cólicas graves de hematometra ou piometra causadas por um canal endocervical obliterado em pacientes idosas pode ser o sintoma presente.

A. Sinais e sintomas

O sangramento anormal ocorre em aproximadamente 80% das pacientes e é o mais importante e precoce sintoma do carcinoma endometrial. Uma secreção vaginal anormal, especialmente após a menopausa ou um *spotting* intermitente, é relatada por algumas pacientes. Durante os anos de pré-menopausa, o sangramento é geralmente descrito como fluxo excessivo no momento da menstruação. Contudo, o sangramento pode ocorrer como *spotting* intermenstrual ou sangramento pré-menstrual e pós-menstrual. Aproximadamente, 5-10% das pacientes com sangramento na pós-menopausa têm câncer subjacente, mas a probabilidade aumenta com a idade e depende de fatores de risco subjacentes. Aproximadamente, 10% das pacientes se queixam de cólicas abdominais inferiores e dor secundária às contrações uterinas causadas por detrito e sangue preso por trás de um orifício cervical estenótico (hematometra). Se os conteúdos uterinos ficam infectados, há o desenvolvimento de um abscesso e a sepsis pode ocorrer.

O exame físico é geralmente normal, mas pode revelar problemas médicos associados com a idade avançada. O exame especular pode confirmar a presença de sangramento, mas, como ele pode ser mínimo e intermitente, o sangue pode não estar presente. A vaginite atrófica é, frequentemente, identificada nessas

mulheres idosas, mas o sangramento na pós-menopausa nunca deve ser atribuído à atrofia sem uma amostra histológica do endométrio para eliminar o carcinoma endometrial. O exame bimanual e retovaginal do útero nos estágios iniciais da doença será normal a menos que haja presença de hematometra ou piometra. Se o câncer for extenso no momento da apresentação, o útero pode ser alargado e pode ser diagnosticado incorretamente como uma condição benigna como o leiomioma. Nos casos avançados, o útero pode estar fixo e imóvel a partir da extensão parametrial.

As metástases para linfonodos vaginais, vulvares ou inguino-femorais raramente são identificadas no início da doença, mas não são incomuns em casos avançados ou com recorrência após o tratamento. As metástases ovarianas podem causar aumento acentuado desses órgãos.

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais de rotina são normais na maioria das pacientes com carcinoma endometrial. Se o sangramento for prolongado ou abundante, a anemia pode estar presente. O estudo citológico dos espécimes obtidos a partir da endocérvice e fundo de saco vaginal posterior pode revelar adenocarcinoma nas pacientes sintomáticas. Mais importante, o carcinoma endometrial não será achado em 40% das pacientes sintomáticas que realizam exame citológico de rotina. A precisão tem aumentado consideravelmente com o exame citológico de aspiração ou biópsia (abordada em Exames Especiais). Todavia, o esfregaço de Papanicolaou é uma parte integral do exame de todas as pacientes, porque ele identifica uma porcentagem pequena, porém definitiva, de pacientes com doença assintomática. Além disso, a presença de células endometriais benignas no esfregaço cervical ou vaginal de uma mulher na menopausa ou pós-menopausa está associada com carcinoma endometrial oculto em 2-6% dos casos e com sangramento de pós-menopausa em até 25%. Assim, qualquer mulher na pós-menopausa que mostra células endometriais em um esfregaço de Papanicolaou cervical requer avaliação para câncer endometrial, incluindo amostragem endometrial.

Os hematócritos de rotina, exame de urina, citologia de agregado vaginal, radiografia torácica, pesquisa de sangue oculto nas fezes e sigmoidoscopia são testes diagnósticos complementares úteis em pacientes com carcinoma endometrial. Os testes de função hepática, nitrogênio ureico sanguíneo, creatinina sérica e medição de glicemia (devido à relação conhecida com o diabetes) são considerados de rotina. O CA-125 sérico (antígeno de câncer-125), um marcador tumoral bem-estabelecido para câncer ovariano epitelial, pode ser útil para o câncer endometrial. Aproximadamente, 20% das pacientes com doença de estágio clínico I (no pré-operatório, o tumor parece estar confinado ao útero) têm um CA-125 elevado. Nos casos com disseminação intraperitoneal extensa ou útero aumentado, o marcador tumoral CA-125 pode estar acentuadamente elevado. Contudo, em contraste com pacientes com câncer ovariano, o valor do CA-125 no manejo de pacientes com câncer endometrial é limitado.

C. Exames de imagem

A radiografia torácica pode revelar metástases em pacientes com doença avançada, mas raramente é positiva nos estágios iniciais.

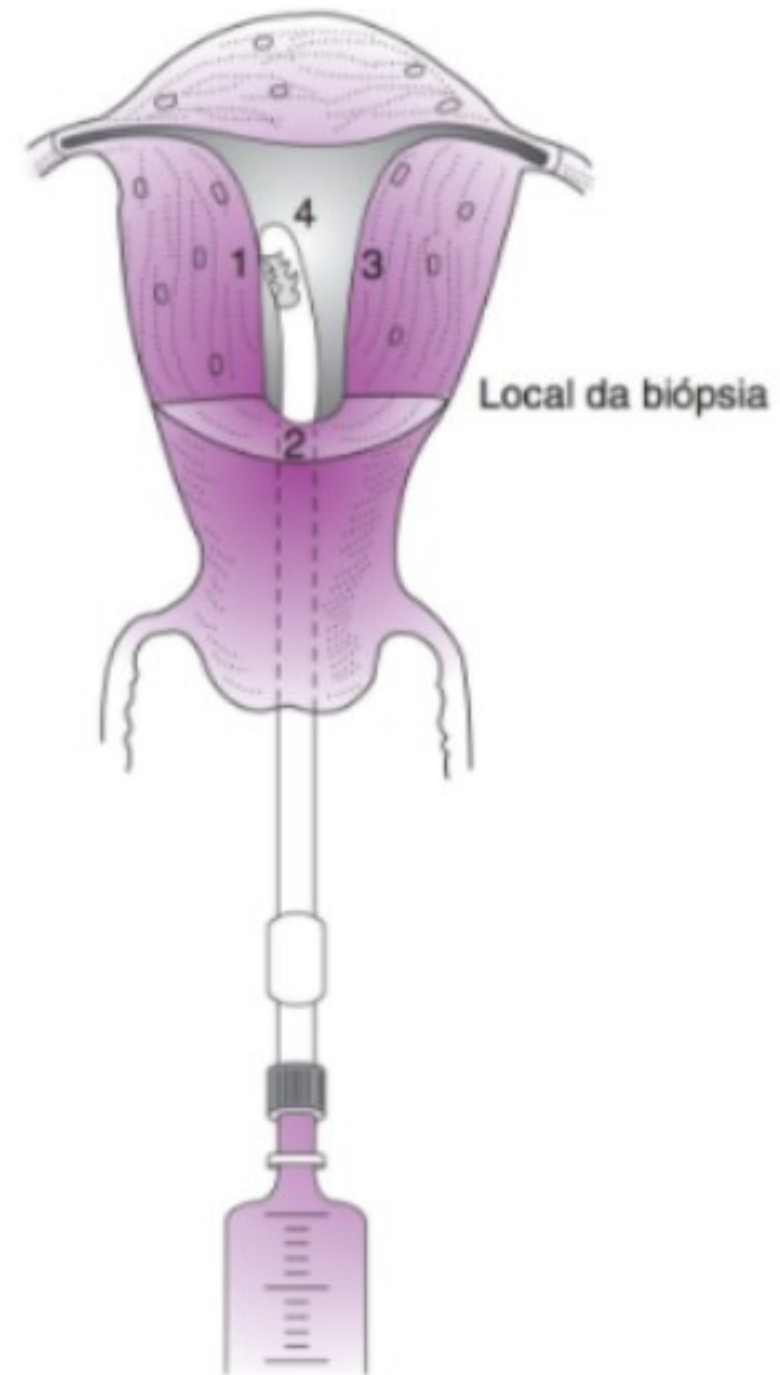
A colonoscopia é geralmente desnecessária em uma paciente com uma pesquisa de sangue oculto nas fezes negativa e exame de sigmoidoscopia normal, mas deve sempre ser executada na paciente com sangramento gastrointestinal ou sintomas macroscópicos ou ocultos. Nas pacientes de famílias com CCHNP, uma colonoscopia deve ser executada no pré-operatório, em particular se a paciente tiver exames positivos para mutações de gene de reparo de DNA associado à CCHNP.

A histeroscopia pode aumentar a precisão diagnóstica na biópsia endometrial no consultório ou dilatação e curetagem. A histeroscopia promove a disseminação transtubária de células tumorais na cavidade peritoneal. Contudo, a presença de uma citologia peritoneal positiva após a histeroscopia não parece alterar o prognóstico. A tomografia computadorizada é útil na avaliação da anatomia pélvica, visualizando linfonodos aumentados na pelve e áreas periaórticas e diagnosticando metástase distante no fígado e pulmões. A ressonância magnética (RM) é particularmente útil na identificação de invasão miometrial e envolvimento do segmento uterino inferior ou cervical.

D. Exames especiais

1. Curetagem fracionada — Dilatação e curetagem fracionada (D&C) é o procedimento definitivo para o diagnóstico do carcinoma endometrial. Ela deve ser feita com a paciente sob anestesia para fornecer uma oportunidade de um exame pélvico minucioso e mais preciso. Ela é realizada por meio da curetagem cuidadosa e completa do canal endocervical seguida por dilatação do canal e curetagem circunferencial da cavidade endometrial. Quando o câncer óbvio está presente com os primeiros passos da cureta, o procedimento deve ser interrompido tão logo seja obtido tecido suficiente para análise, proveniente da endocérvice e endométrio. A perfuração do útero seguida por contaminação intraperitoneal com células malignas, sangue e bactérias é uma complicação comum em pacientes com carcinoma endometrial e pode geralmente ser evitada pela técnica cirúrgica gentil e limitação do procedimento à extensão necessária para o diagnóstico e estadiamento precisos. A D&C nunca é considerada curativa nessas circunstâncias e não deve ser realizada com o mesmo vigor que a curetagem terapêutica.

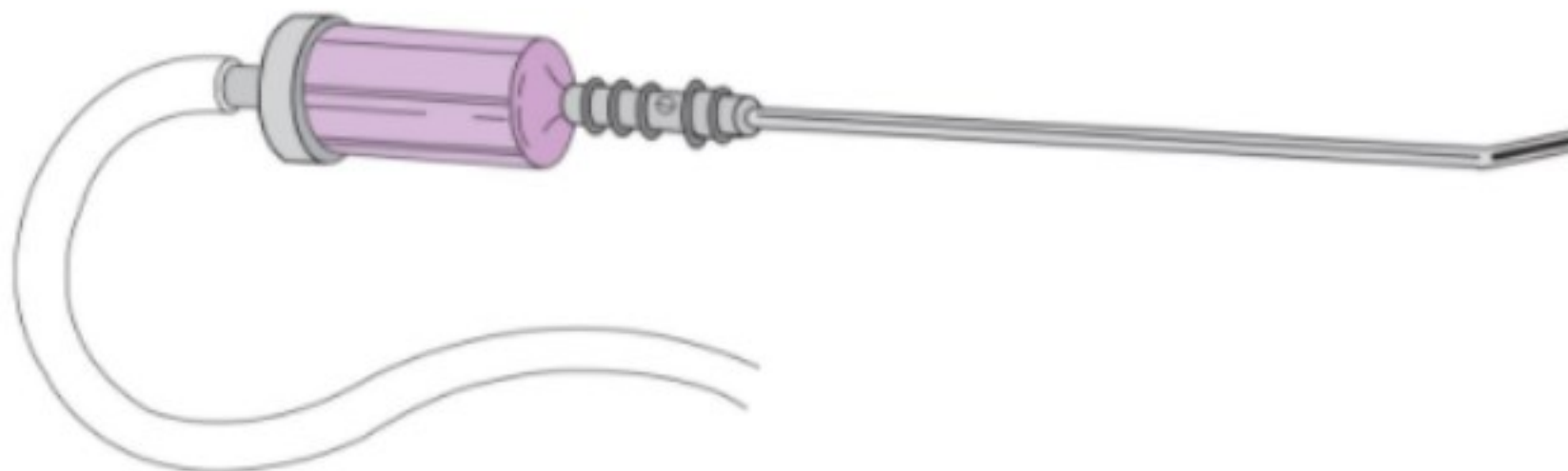
2. Biópsia endometrial — Este procedimento é atraente porque pode ser realizado em um cenário ambulatorial, resultando em uma economia substancial dos custos. Ela geralmente pode ser realizada sem anestesia, embora o bloqueio paracervical seja efetivo quando necessário. Os resultados das biópsias endometriais (BE) se correlacionam bem com as curetagens endometriais, com a precisão de detecção de câncer entre 91-95%. A precisão de identificação de cânceres com BE é mais alta em pacientes na pós-menopausa do que em pacientes na pré-menopausa. Há uma taxa falso-negativa de aproximadamente 10%, e todas as pacientes sintomáticas com uma BE negativa precisam se submeter a uma D&C formal. Existem muitos tipos de técnicas de biópsia de consultório incluindo Pipelle, cureta de Novak (Fig. 49-3) e aspirador Vabra (Fig. 49-4). Todos os tipos de BE são notoriamente imprecisas para o diagnóstico de pólipos e também perderão um significativo número de casos de hiperplasia endometrial.



▲ **Figura 49-3** Técnica de biópsia endometrial com uma cureta de Novak.

3. Ultrassonografia pélvica — A ultrassonografia pode ser útil no acompanhamento de pacientes assintomáticas de alto risco (p. ex., pacientes com câncer de mama tomando tamoxifeno e mulheres com forte história familiar de câncer endometrial). A ultrassonografia pélvica e transvaginal produz informação sobre o tamanho e a forma do útero, bem como sobre a espessura e contorno da superfície do endométrio. O ultrassom transvaginal que mede a espessura do revestimento do endométrio possui um excelente valor de predição negativo para eliminação de câncer endometrial ou hiperplasia quando a espessura é menor que 5 mm, mas fornece menos informação quando maior que 5 mm. Em mulheres na pós-menopausa, uma espessura endometrial de mais de 5 mm é considerada como suspeita de hiperplasia ou malignidade e deve ser posteriormente avaliada com BE. A ultrassonografia transvaginal, contudo, pode produzir uma alta taxa falso-positiva nas mulheres que vêm tomando tamoxifeno por mais de 2 anos. O edema subendometrial que se desenvolve a partir do uso de tamoxifeno é indistinguível de uma faixa endometrial engrossada. Uma sono-histerografia, que envolve instilar solução salina esterilizada na cavidade endometrial antes da ultrassonografia transvaginal, pode reduzir os resultados falso-negativos e delinear com maior precisão a cavidade endometrial.

4. Ensaios de receptores de estrogênio e progesterona — Os ensaios dos receptores de estrogênio e progesterona devem ser obtidos a partir do tecido neoplásico. Essa informação ajuda no planejamento da terapia hormonal adjuvante ou subsequente.



▲ **Figura 49-4** Aspirador Vabra.

Os conteúdos do receptor de estrogênio e progesterona são inversamente proporcionais ao grau histológico. Em geral, as pacientes com tumores positivos para receptores 1 ou 2 têm uma sobrevida mais longa que as pacientes com tumores receptores-negativos. Além disso, as pacientes com tumores receptores-positivos podem ser candidatas para a terapia em meio hormonal da doença tumoral recorrente.

► Diagnóstico diferencial

Na paciente assintomática, um diagnóstico pode ser feito incidentalmente a partir de um esfregaço de Papanicolaou anormal, mas a descoberta citológica de câncer endometrial não é consistente e não se deve confiar nela para um diagnóstico inicial. O rastreamento para câncer endometrial na população geral não é recomendado, mas deve ser feito para pacientes com síndrome de Lynch ou CCHNP.

Clinicamente, o diagnóstico diferencial de carcinoma endometrial inclui todas as várias causas de sangramento uterino anormal. Na paciente na pré-menopausa, as complicações do início da gravidez, como ameaça de abortamento ou abortamento incompleto, devem ser inicialmente consideradas. Outras causas de sangramento em pacientes na pré-menopausa são leiomioma, hiperplasia endometrial e pólipos, pólipos cervicais, dispositivo intrauterino e vários cânceres genitais ou metastáticos. As neoplasias cervicais, endometriais, tubárias e ovarianas podem todas causar sangramento uterino anormal. Embora raros, os cânceres metastáticos do intestino, bexiga e mama também foram registrados como causadores de sangramento uterino anormal. Após a exclusão das causas anatômicas para sangramento vaginal, uma avaliação de hemofilias deve ser executada. Na faixa etária da pós-menopausa, o diagnóstico diferencial inclui vaginite atrófica, estrogênios exógenos, hiperplasia endometrial e pólipos e várias neoplasias genitais. A probabilidade de câncer aumenta com a idade. Na paciente com exame pélvico normal e sangramento de pós-menopausa recorrente, após uma D&C negativa recente, o câncer tubário e ovariano deve ser fortemente considerado. As pacientes com episódios inexplicáveis recorrentes de sangramento uterino na pós-menopausa devem ser consideradas para a histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral.

► Complicações

As pacientes com doença avançada e invasão miometrial profunda podem se apresentar com anemia grave secundária à perda

sanguínea crônica ou hemorragia aguda. Se o sangramento for significativo e contínuo, um impulso de curto prazo de radioterapia é geralmente efetivo na desaceleração da hemorragia.

A presença de um hematometra pode ser confirmada por histerometria com anestesia, seguida por dilatação da cérvix para permitir a drenagem adequada. Quando um piometra está presente, a paciente pode se apresentar com peritonite ou sepse generalizada, com todas as complicações consequentes.

A perfuração do útero no momento da D&C ou BE não é um problema incomum. Se o instrumento de perfuração for grande, alças do intestino delgado podem ser inadvertidamente reparadas através do canal cervical. Uma grande perfuração autoriza laparoscopia ou laparotomia para avaliar e reparar o dano. Se a contaminação significativa da cavidade peritoneal com sangue ou tumor necrótico ocorreu, a paciente deve ser tratada com antibióticos de espectro amplo para prevenir peritonite. A perfuração na paciente com câncer endometrial deve ser vista como uma séria complicação, na medida em que o vazamento do tumor na cavidade peritoneal pode alterar o prognóstico.

► Tratamento

O suporte do tratamento é a cirurgia, incluindo uma histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral e estadiamento com linfadenectomia periaórtica e pélvica. A terapia pós-operatória posterior é dependente das características histológicas particulares e da extensão do tumor.

A maioria dos casos de câncer endometrial é diagnosticada em um estágio inicial e pode ser tratada com altas taxas de cura. A modalidade de tratamento mais importante é a cirurgia com histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral e estadiamento, incluindo linfadenectomia pélvica e periaórtica. A radioterapia primária é usada apenas em pacientes com contraindicações clínicas para cirurgia ou doença pélvica avançada. Tem sido repetidamente demonstrado que a radioterapia pode curar o carcinoma endometrial em algumas pacientes. Contudo, a radioterapia tem em média uma taxa de cura 20% mais baixa comparada com a cirurgia na doença de estágio I. A quimioterapia primária é usada com pouca frequência e em sua maioria em pacientes com doença metastática. A terapia com progesterona de alta dose comumente com acetato de medroxiprogesterona ou acetato de megestrol pode ser usada para pacientes que são inoperáveis ou em pacientes mais jovens que decidem pela preservação da fertilidade. A resposta global à terapia com progesterona de alta dose é de até 75% em casos de câncer endometrial de grau 1 limitados ao endométrio.

Para verificar a resposta da paciente à terapia, a amostragem endometrial regular precisa ser realizada.

O tratamento adjuvante é dependente dos resultados do estadiamento cirúrgico e da histologia. Por exemplo, a radioterapia adjuvante é frequentemente usada em cânceres endometriais de alto risco de histologia endometriode para prevenir recorrências pélvicas. A doença pélvica avançada pode ser tratada com radioterapia seguida por quimioterapia sistêmica. Os cânceres serosos do endométrio se comportam biologicamente de modo idêntico ao câncer ovariano e são tratados com quimioterapia com base em platina adjuvante possivelmente em conjunto com radioterapia.

A. Medidas emergenciais

As pacientes com adenocarcinoma endometrial podem se apresentar com anemia grave após períodos prolongados de sangramento vaginal. A perda sanguínea aguda e maciça pode levar ao choque hipovolêmico. O manejo dessas pacientes inclui estabilização dos sinais vitais com substituição de volume e transfusão sanguínea. Um fechamento do útero usando tampão vaginal pode ser útil, em particular na presença de um tumor cervical ou vaginal com sangramento. Uma solução de Monsel ou nitrato de prata pode ajudar na obtenção da hemostasia. Uma D&C de emergência pode ajudar no controle do sangramento, mas tem que ser realizada com grande cuidado para evitar a perfuração. Se o sangramento não ceder, um impulso de radioterapia de alta dose para toda a pelve é geralmente a opção de tratamento para controlar de forma aguda o sangramento uterino nesta situação. Raramente, diante de lesões extremamente avançadas, a embolização das artérias hipogástricas via angiografia seletiva percutânea pode ser requerida para controlar a hemorragia antes que o tratamento possa ser iniciado. A histerectomia deve sempre ser considerada, se puder ser realizada com segurança sem colocar em perigo a terapia curativa.

As pacientes idosas podem se apresentar com dor abdominal inferior e cólica secundária, hematometria ou piometria; essas complicações em mais de 50% dos casos resultam do carcinoma endometrial. Quando os níveis sanguíneos adequados de antibióticos de espectro amplo são estabelecidos, a cérvix deve ser dilatada e a cavidade endometrial deve ser adequadamente drenada. Nesse cenário, a D&C forte é contraindicada devido ao alto risco de perfuração uterina. Se a cérvix estiver bem dilatada, um dreno de demora geralmente é desnecessário, mas, se a sepse não for controlada em 24-48 horas, a paciente deve ser reexaminada para determinar a permeabilidade cervical. Uma vez que a infecção tenha completamente diminuído e a paciente estiver afebril por 7-10 dias, a curetagem fracionada gentil deve ser realizada se o diagnóstico não for confirmado no procedimento inicial.

B. Radioterapia

A radioterapia é usada como terapia primária em pacientes consideradas muito clinicamente instáveis para a laparotomia. A radioterapia pré-operatória adjuvante não é mais usada, a menos que a paciente apresente com envolvimento cervical macroscópico. Nessa situação, após a radioterapia pélvica total pré-operatória e um implante intracavitário, uma histerectomia extrafascial é realizada. As contraindicações relativas à radioterapia pré-operatória

incluem a presença de uma massa pélvica, um rim pélvico, piometra, história de um abscesso pélvico, radioterapia pélvica prévia e laparotomias múltiplas prévias (ver Capítulo 52).

A radioterapia adjuvante mostrou melhorar significativamente o controle locorregional do câncer endometrial de alto risco em estágio inicial. Dois ensaios clínicos randomizados controlados, um conduzido nos EUA pelo GOG (GOG-99) e outro conduzido na Europa (ensaio PORTEC), demonstraram que a adição da radioterapia externa (RTE) pós-operatória nos cânceres endometriais de alto risco, em estágio inicial, diminuiu a taxa de recorrências vaginais e pélvicas *versus* a cirurgia isolada. Contudo, a radioterapia local isolada não resultou em uma melhora da sobrevida global.

Então, na presença de extensão extrauterina, de envolvimento do segmento uterino inferior ou cervical, diferenciação histológica insatisfatória, histologia de célula clara ou serosa papilar ou invasão miometrial maior do que um terço da espessura total, a radioterapia adjuvante é recomendada. Na ausência desses achados, é difícil justificar o risco e a morbidade de qualquer tratamento adicional além da histerectomia abdominal total simples e da salpingo-ooforectomia bilateral. Na doença de estágio III e IV, a terapia adjuvante ideal também tem sido de intenso debate. As opções de manejo na doença de estágio avançado podem incluir quimioterapia sistêmica isolada ou somada à radioterapia para melhorar o controle locorregional. Em geral, a terapia adjuvante em pacientes com cânceres endometriais endometrioides de alto risco em estágio inicial deve ser individualizada com base no estágio e no grau, em se o estadiamento de linfonodo cirúrgico foi realizado e no risco de recorrência nodal *versus* vaginal.

C. Tratamento cirúrgico

Como o sangramento é geralmente um sinal inicial de carcinoma endometrial, a maioria das pacientes se apresenta com doença inicial e pode ser adequada e completamente tratada pela histerectomia simples. O estadiamento inclui uma salpingo-ooforectomia bilateral, lavados peritoneais para citologia e remoção de linfonodos pélvicos e periaórticos. Recentemente, métodos minimamente invasivos, incluindo procedimentos de estadiamento do câncer endometrial assistidos por robô e assistidos por laparoscopia, têm sido executados com sucesso. A cirurgia laparoscópica é, no momento, o manejo preferido para pacientes com câncer endometrial, porque o resultado para a paciente é equivalente à cirurgia aberta. Além disso, a duração da estada hospitalar e o tempo de recuperação são mais curtos.

A linfadenectomia pélvica e para-aórtica desempenha um importante papel no estadiamento cirúrgico do câncer endometrial. Uma avaliação patológica ampla do útero deve ser feita durante a cirurgia para determinar a necessidade de estadiamento cirúrgico nas pacientes com adenocarcinomas endometrioides de grau 1 ou 2. As pacientes que requerem estadiamento cirúrgico são aquelas com doença de estágio I, com lesões de grau 3, tumores maiores que 2 cm de dimensão máxima, tumores com mais que 50% de invasão miometrial, extensão cervical e evidência de disseminação extrauterina. Além disso, o estadiamento deve ser feito nos carcinomas de célula clara e serosos papilares em todos os casos devido a uma alta incidência de disseminação linfática. Contudo, os critérios para linfadenectomia não são universalmente aceitos

e estão sob constante investigação. O papel terapêutico da linfadenectomia está ainda sob investigação. Vários estudos têm sugerido que a RTE pode ser omitida ou o campo de radiação reduzido para a pelve central se os linfonodos forem negativos. Nodos salientes, positivos, que provavelmente não responderão à RTE, devem ser removidos durante a cirurgia.

A histerectomia radical para tumores de estágio II é um procedimento aceito, que tem o potencial de omitir a radioterapia adjuvante. Uma histerectomia radical também pode ser um tratamento efetivo para pacientes com recorrência após o tratamento com radioterapia isolada ou para aquelas que receberam previamente doses terapêuticas de radioterapia pélvica para outros cânceres pélvicos. O risco aumentado de lesão ao trato urinário ou intestinal nesse cenário deve ser entendido e aceito pela paciente e pelo médico.

As pacientes que se apresentam com envolvimento cervical significativo ou envolvimento vaginal e parametrial devem receber radioterapia pélvica inicial. A laparotomia exploratória deve, então, ser considerada em pacientes cuja doença parece excisável. A terapia hormonal ou quimioterapia é mais apropriada para pacientes com evidência clínica de metástases extrapélvicas. A radioterapia paliativa para metástases ósseas ou cerebrais é benéfica para o alívio sintomático. A radioterapia pélvica pode ser útil para o controle do tumor local e alívio do sangramento.

D. Terapia hormonal

A progesterona tem mostrado alguma eficácia no tratamento do carcinoma endometrial recorrente não suscetível à irradiação ou cirurgia. Esse tipo de terapia pode ser administrada de forma oral ou parenteral. Megestrol oral, suspensão de acetato de medroxiprogesterona parenteral e caproato de hidroxiprogesterona parenteral parecem ter efetividade similar, com taxas de respostas de aproximadamente 25%. Em geral, aproximadamente 13% das pacientes com doença recorrente parecem atingir remissão em longo prazo com terapia por progesterona. A duração média da resposta é de 20 meses e até 30% das respondentes sobrevivem por 5 anos. Em geral, a resposta clínica é melhor nas pacientes com recorrência localizada, tumores bem-diferenciados, longos intervalos livres da doença e condição de receptor de estrogênio ou progesterona positiva. Como algumas pacientes não atingem a remissão até após 10-12 semanas de terapia, a duração mínima do tratamento deve ser maior do que 3 meses. Embora as progesteronas tenham um relato um tanto quanto estimulante no tratamento do adenocarcinoma endometrial recorrente, elas são desapontadoras enquanto agentes profiláticos. Elas não melhoraram a sobrevida ou a diminuição da recorrência quando usadas após o tratamento definitivo da doença de estágio inicial.

O tamoxifeno isolado ou em combinação com a progesterona tem sido usado no câncer endometrial avançado ou recorrente. As pacientes com tumores receptores de estrogênio positivos, bem-diferenciados e com longos intervalos livres de doença tendem a ter uma melhor resposta ao tamoxifeno. O tamoxifeno é administrado oralmente a 10-20 mg duas vezes ao dia. Para o agente tamoxifeno simples a taxa de resposta global é de aproximadamente 15-20%. Os estudos usando combinação de terapia por progestina-tamoxifeno sugerem uma resposta clínica possivelmente melhorada de até 40%.

E. Quimioterapia

A doxorrubicina e a cisplatina são os dois agentes mais ativos no tratamento do câncer endometrial avançado ou recorrente. A doxorrubicina usada como agente simples tem uma taxa de resposta global de 38%, com 26% das pacientes atingindo uma resposta completa. A combinação de cisplatina e doxorrubicina mostra uma sobrevida levemente mais longa do que os dois agentes isolados. A adição de paclitaxel à cisplatina e doxorrubicina mostra uma taxa de resposta global de 57%, com a sobrevida em longo prazo melhorada em comparação com o mesmo esquema sem paclitaxel. Mais recentemente, a combinação de paclitaxel e carboplatina tem mostrado taxas de resposta comparáveis e menos efeitos colaterais. Outros agentes com atividade antitumoral contra o câncer endometrial incluem ciclofosfamida, hexametilmelamina e 5-fluorouracil.

► Prognóstico

O prognóstico global é consideravelmente melhor do que para outros cânceres ginecológicos maiores, com taxas de sobrevida em 5 anos de 96, 67 e 17% para doença focal, regional e distante no diagnóstico, respectivamente.

Os mais importantes fatores prognósticos para câncer endometrial são estágio, tipo histológico, grau, invasão miometrial e a presença de invasão do espaço linfovascular. A identificação desses fatores de risco é crucial para as decisões de tratamento, acompanhamento e aconselhamento da paciente. O prognóstico é pior com o aumento da idade, grau patológico mais alto, doença de estágio avançado, aumento na profundidade da invasão miometrial e presença de invasão do espaço linfovascular. Como o prognóstico de cada paciente é dependente de uma variedade de fatores, a sobrevida em 5 anos global estratificada por estágio é indicada como uma variação de porcentagens. As taxas de sobrevida em 5 anos globais são 81-95% para estágio cirúrgico I, 67-77% para estágio II, 31-60% para estágio III e 5-20% para estágio IV.

Esses números sublinham o risco crescente para falha no tratamento e recorrência com saliência e extensão tumoral crescentes. Na ausência dos fatores de risco, uma histerectomia abdominal total simples e uma salpingo-ooforectomia bilateral devem resultar em sobrevida maior que 95% em 5 anos. Contudo, na presença de fatores de risco, uma abordagem cirúrgica mais agressiva e o uso de radioterapia adjuvante e quimioterapia são autorizados.

Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366 99484:491-505. PMID: 16084259.

American Cancer Society. American Cancer Society Facts and Figures 2010. Available at: <http://www.cancer.org/Research/Cancer-FactsFigures/CancerFactsFigures/cancer-facts-and-figures-2010>.

Cao QJ, Belbin T, Socci N, et al. Distinctive gene expression. Profiles by cDNA microarrays in endometrioid and serous carcinomas of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:321-329. PMID: 15389101.

Creutzberg C, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1404-1411. PMID: 10791524.

Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;89:1765-1772. PMID: 11042572.

Duska LR, Berkowitz R, Matulonis U, et al. Pilot trial of TAC (paclitaxel, doxorubicin and carboplatina) chemotherapy with filgrastim (r-metHuG-CSF) support followed by radiotherapy in patients with "high-risk" endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:198-203. PMID: 15589601.

FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:103-104. PMID: 19367689.

Fung MFK, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003;91:154-159. PMID: 14529676.

Karamursel BS, Guven S, Tulunay G et al. Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia? *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:127-131. PMID: 15670307.

Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-751. PMID: 14984936.

Koh WJ, Tran AB, Douglas JG, Stelzer KJ. Radiation therapy in endometrial cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:417-432. PMID: 11476563.

Laloo F, Evans G. Molecular genetics and endometrial cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:355-363. PMID: 11476568.

Lu K, Dinh M, Kohlman W, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;105:569-574. PMID: 15738026.

Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Podratz KC. Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;81:100-104. PMID: 11277658.

Montz FJ. Significance of "normal" endometrial cells in cervical cytology from asymptomatic postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol* 2001;81:33-39. PMID: 11277646.

Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 2010;375:816-823. PMID: 20206777.

Pothuri B, Ramondetta L, Martino M, et al. Development of endometrial cancer after radiation treatment for cervical carcinoma.

Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3902-3908. PMID: 15459211.

Trimble CL, Kauderer J, Zaino R et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812-819. PMID: 16400639.

Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group study Lap 2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331-5336. PMID: 19805679.

SARCOMA DO ÚTERO (LEIOMIOSSARCOMA, SARCOMAS ENDOMETRIAIS)



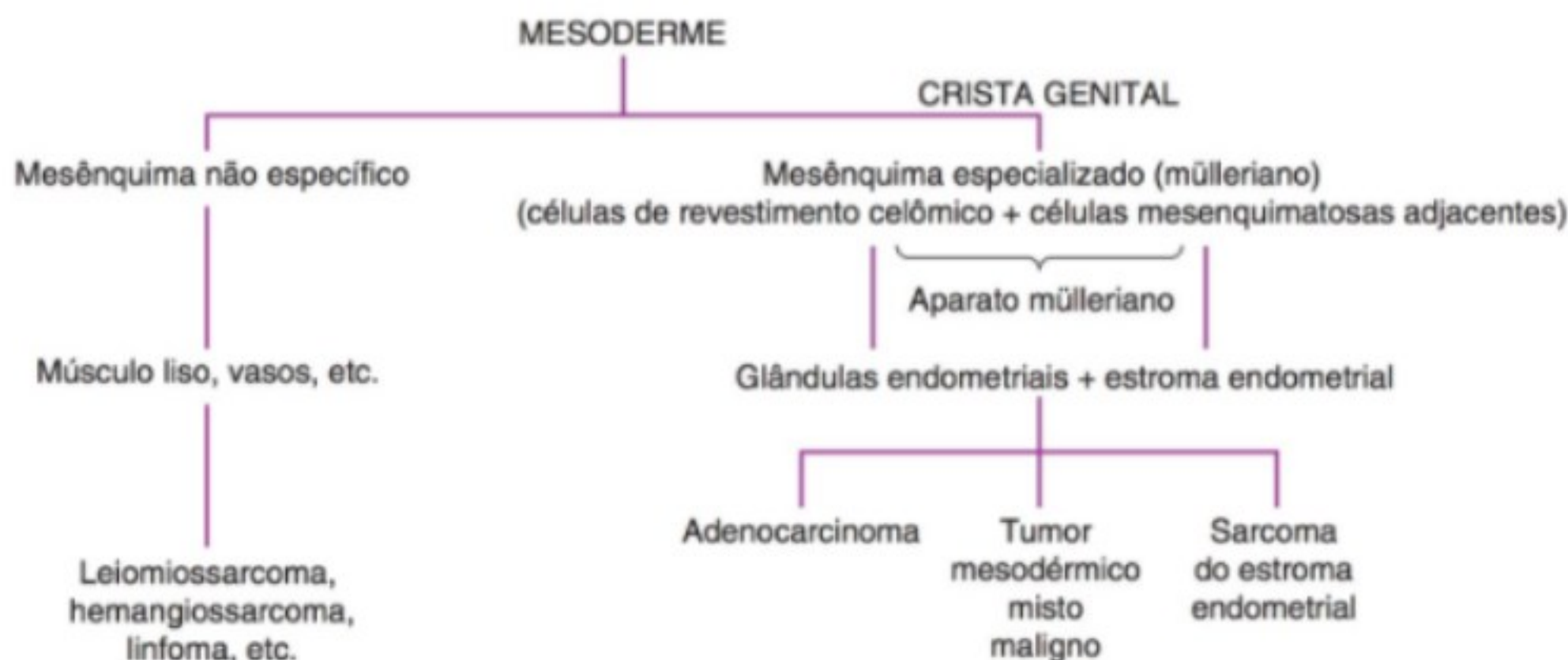
FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Sangramento: metrorragia, menorragia, sangramento na pós-menopausa ou na pré-adolescência.
- Massa: rápido aumento do útero ou um leiomioma.
- Dor: desconforto pélvico como resultado do efeito de massa do útero aumentado.
- Tecido maligno: histologia confirmada por D&C ou no anatomopatológico de histerectomia.

► Patogênese

Os sarcomas uterinos são tumores altamente malignos derivados do mesoderma e são responsáveis por aproximadamente 3-4% de todas as malignidades uterinas. Não foi identificada nenhuma etiologia comum nos sarcomas uterinos, mas a radioterapia pélvica prévia está associada com formas mistas de sarcoma uterino.

Os sarcomas podem ocorrer em qualquer idade, mas são mais prevalentes após os 40 anos. Uma distribuição de idade bimodal foi observada com os sarcomas uterinos, com um pico na pré-menopausa ou perimenopausa para pacientes com leiomiossarcoma e um pico na pós-menopausa para pacientes com



▲ **Figura 49-5** Histogênese dos sarcomas uterinos.

linfática, extensão serosa e grau de anaplasia, são todos úteis. A cirurgia é a abordagem de tratamento primário mais comum, seguida por radioterapia e quimioterapia. Os agentes quimioterápicos relatados como ativos contra sarcomas incluem doxorubicina, cisplatina, ifosfamida, gemcitabina e taxanos. As taxas de respostas clínicas para a quimioterapia de combinação na doença recorrente e avançada são relatadas como tão altas quanto 54%. Contudo, as respostas, em sua maioria, são parciais e apenas temporárias.

► Histogênese, classificação e estadiamento

Embora existam vários sistemas de classificações para os sarcomas uterinos, eles podem ser separados em 4 categorias principais: leiomiossarcomas (LMS), sarcomas do estroma endometrial (SEE), tumores mesodérmicos mistos malignos (TMMM) e adenossarcomas. Sabe-se que os LMS surgem a partir da célula muscular lisa do miométrio ou de um revestimento celular dos vasos sanguíneos similar dentro do miométrio. A SEE e os TMMM surgem a partir de células do estroma endometrial não diferenciadas, que retêm o potencial de diferenciação nas linhas celulares malignas que histologicamente parecem nativas (homóloga) ou estranhas (heterólogas) ao útero humano. Como as células do estroma não diferenciadas do endométrio surgem a partir das células mesenquimatosas especializadas do aparato mülleriano na crista genital e por fim a partir da mesoderme durante a embriogênese, os sarcomas endometriais foram variadamente chamados de sarcomas “mesodérmicos”, “müllerianos” ou “mesenquimatosos”. Os prognósticos de pacientes com tumores homólogos e heterólogos são similares estágio para estágio, e esta terminologia tem utilidade clínica limitada. A SEE foi categorizada na antiga literatura como sarcomas endometriais homólogos e “puros”, porque eles são compostos de uma linha celular simples. Os TMMM, previamente designados como “mistos”, porque eles contêm duas ou mais linhas celulares, surgem a partir de uma célula-tronco maligna não diferenciada. Os TMMM contêm um elemento derivado do epitélio ou carcinomatoso e um

elemento sarcomatoso ou mesenquimatoso e também foram chamados de “carcinossarcomas”. O elemento carcinomatoso é geralmente um adenocarcinoma não diferenciado. O conceito desta terminologia é mais bem compreendido pelo estudo da Figura 49-5, que graficamente representa a histogênese dos sarcomas uterinos. O Quadro 49-2 combina a terminologia histogenética predominante para sarcomas endometriais e representa as várias possibilidades em cada categoria.

Os sarcomas heterólogos puros, como o rabdomiossarcoma, condrossarcoma, osteossarcoma e lipossarcoma, são extremamente raros. Outros sarcomas uterinos como hemangiossarcoma, fibrossarcomas, reticulossarcomas e linfossarcomas, são indistinguíveis dos sarcomas idênticos em outro local no corpo e não são, portanto, considerados tumores específicos do útero.

Recentemente, uma nova classificação e um novo sistema de estadiamento da FIGO foram especificamente projetados para sarcomas uterinos em uma tentativa de refletir seu comportamento biológico diferente (Quadro 49-3). Os carcinossarcomas devem continuar a ser estadiados como carcinomas do endométrio.

Quadro 49-2 Classificação dos sarcomas uterinos

Leiomiossarcoma (tumores do músculo liso uterino)
Sarcoma do estroma endometrial (sarcoma endometrial puro homólogo)
Não diferenciado
Baixo grau (miose estromal endolinfática)
Tumor mesodérmico misto maligno (tumores do estroma/epiteliais mistos)
Carcinossarcoma homólogo
Carcinossarcoma heterólogo
Adenossarcoma (tumores do estroma/epiteliais mistos)
Homólogo
Heterólogo

► Principais tipos de sarcomas do útero

A. Leiomiossarcomas

Os LMS compõem 35-40% de todos os sarcomas uterinos e 1-2% de todos os cânceres uterinos. Os LMS geralmente ocorrem entre as idades de 25 e 75 anos, com incidência média de cerca de 50 anos de idade. As pacientes mais jovens com esta doença parecem ter um resultado mais favorável do que as mulheres na pós-menopausa. Como os leiomiomas benignos, os LMS são 1,5 vezes mais comuns nas pacientes afro-descendentes do que na população branca. Os leiomiomas são comumente identificados no útero contendo LMS, mas a incidência de transformação maligna de um leiomioma é de apenas 0,1-0,5%. Apenas, aproximadamente, 5-10% dos LMS são registrados originando-se em um leiomioma.

O sangramento uterino anormal é o sintoma mais comum de LMS, ocorrendo em aproximadamente 60% das pacientes; dor abdominal ou pélvica e desconforto são registrados por aproximadamente 50% de todas as pacientes. Apenas, aproximadamente, 10% das pacientes têm consciência de uma massa abdominal. A posição intramural profundamente situada na maioria dos tumores impede o diagnóstico pela D&C, que é precisa em apenas 25% dos casos. As células anormais podem ser identificadas com um esfregaço de Papanicolaou. O diagnóstico é mais comumente realizado após a análise patológica de um espécime de histerectomia.

Os LMS se alastram por crescimento contíguo, invadindo o miométrio, a cérvix e tecidos de suportes vizinhos. A disseminação linfática é comum nos estágios finais. A recorrência pélvica e a disseminação peritoneal após a ressecção também são comuns. Nos tipos mais malignos, a metástase hematogênica aos pulmões, fígado, rim, cérebro e ossos provavelmente ocorre cedo, mas é clinicamente evidente apenas nos pulmões até os estágios avançados.

O comportamento clínico do tumor geralmente é agressivo, com alguma correlação com o número de figuras mitóticas identificadas no exame microscópico. Os LMS de baixo grau são aqueles com menos de 5 mitoses por 10 campos de alta potência, com margens não infiltrativas em vez de infiltrativas. Os LMS com 5-10 mitoses por 10 campos de alta potência são considerados de grau intermediário e os tumores com contagens mitóticas maiores que 10 por 10 campos de alta potência são altamente malignos e geralmente letais; menos de 20% dessas pacientes estão vivas em 5 anos. O tamanho do tumor e o índice mitótico são úteis indicadores prognósticos, mas outros fatores devem ser levados em consideração. Um padrão invasivo, particularmente no sangue e vasos linfáticos e no músculo liso circundante, é importante. Em contrapartida, as características celulares, como atipia, anaplasia e células gigantes, não são prognosticadores precisos de comportamento agressivo. Clinicamente, a característica prognóstica mais confiável do LSM é o estágio. O prognóstico das pacientes com doença extrauterina é muito pior quando comparado a pacientes com doença confinada ao útero. As pacientes com LMS se apresentam em sua maioria no estágio I. Uma RM pélvica pode ajudar a delinear a extensão do envolvimento uterino e pode ajudar na determinação pré-operatória de um tumor do músculo liso benigno *versus* maligno pela evidência dos focos espalhados de hemorragia e necrose e ausência

Quadro 49-3 Estadiamento de sarcomas uterinos da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2009)

(1) Leiomiossarcomas e Sarcomas do Estroma Endometrial	
Tumor de estágio I limitado ao útero	IA ≤ 5 cm IB > 5 cm
Tumor de estágio II se estende além do útero, dentro da pelve	IIA Envolvimento anexial IIB Envolvimento de outros tecidos pélvicos
Tumor de estágio III invade os tecidos abdominais	IIIA Um local IIIB Mais de um local IIIC Metástase para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
Estágio IV	IVA Tumor invade bexiga e/ou reto IVB Metástase distante
(2) Adenossarcomas	
Tumor de estágio I limitado ao útero	IA Tumor limitado ao endométrio/endocérvice sem invasão miometrial IB Menor do que ou igual à metade da invasão miometrial IC Mais da metade da invasão miometrial
Tumor de estágio II se estende além do útero, dentro da pelve	IIA Envolvimento anexial IIB Tumor se estende para o tecido pélvico extrauterino
Tumor de estágio III invade os tecidos abdominais	IIIA Um local IIIB Mais de um local IIIC Metástase para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
Estágio IV	IVA Tumor invade bexiga e/ou reto IVB Metástase distante
(3) Carcinossarcomas (TMM)	
Os carcinossarcomas devem ser estadiados como carcinomas do endométrio	

TMM, tumor mesodérmico misto maligno.

Reproduzido, com permissão, do FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:179.

de calcificações. O leiomioma benigno tem bordas agudas enquanto os sarcomas têm bordas infiltrativas na RM.

Outros tumores do músculo liso incomuns do útero como o leiomioma com metástase benigna e a leiomiomatose intravenosa devem ser considerados LMS de baixo grau ou tumores do músculo liso de potencial maligno incerto (TMLSMI). Embora sejam histologicamente benignos, eles são notórios pela recorrência local e podem causar morte pela compressão das estruturas contíguas ou vitais distantes. A leiomiomatose intravenosa é conhecida por crescer na veia cava para o átrio direito, impedindo o retorno venoso e precipitando a insuficiência cardíaca

congestiva. Devido ao seu lento crescimento, ela pode frequentemente ser controlada pela excisão local repetida. As lesões pulmonares metastáticas do leiomioma com metástase benigno têm desaparecido em alguns casos após a ressecção da lesão primária, talvez indicando dependência de hormônio.

B. Sarcomas endometriais

1. Sarcomas do estroma endometrial — Os SEE compõem 8% de todos os sarcomas. Eles ocorrem predominantemente em mulheres na pós-menopausa. As pacientes com esses tumores mais comumente se apresentam sem sangramento ou dor e desconforto abdominal inferior. O diagnóstico pode ser feito com precisão por D&C em aproximadamente 75% dos casos. Embora não haja nenhuma relação etiológica com o hormônio estabelecida, um pequeno número de lesões metastáticas tem respondido à terapia por progesterona.

A SEE pode ser dividida em três subtipos distintos: SEE de baixo grau, nódulos do estroma endometrial e sarcomas endometriais não diferenciados previamente conhecidos como SEE de alto grau. A SEE de alto grau indolente — também chamada de miose do estroma endolinfática — tem menos de 10 mitoses por 10 campos de força alta, com margens infiltrativas e invasão miometrial. Uma forma benigna, o nódulo do estroma, contém margens não infiltrativas em vez de infiltrativas e menos do que 3 mitoses por 10 campos de alta potência, sem invasão vascular ou miometrial.

A idade média do início para SEE de baixo grau é 5-10 anos menos do que a dos sarcomas endometriais não diferenciados. Esse tumor se infiltra nas estruturas circundantes e é caracterizado pelo crescimento indolente e por uma propensão à invasão vascular. As pacientes frequentemente se apresentam com extensões em forma de anelídeo amareladas nos espaços vasculares periuterinos. Por essas circunstâncias, ela pode ser macroscopicamente confundida com leiomiomatose intravenosa, como previamente descrito. Ela tende a recorrer tardiamente, às vezes, após 5-10 anos, e pode muitas vezes ser controlada por excisões locais repetidas. A SEE de baixo grau frequentemente expressa receptores de estrogênio e progesterona. O tratamento hormonal dirigido adjuvante pode ser considerado para reduzir a recorrência.

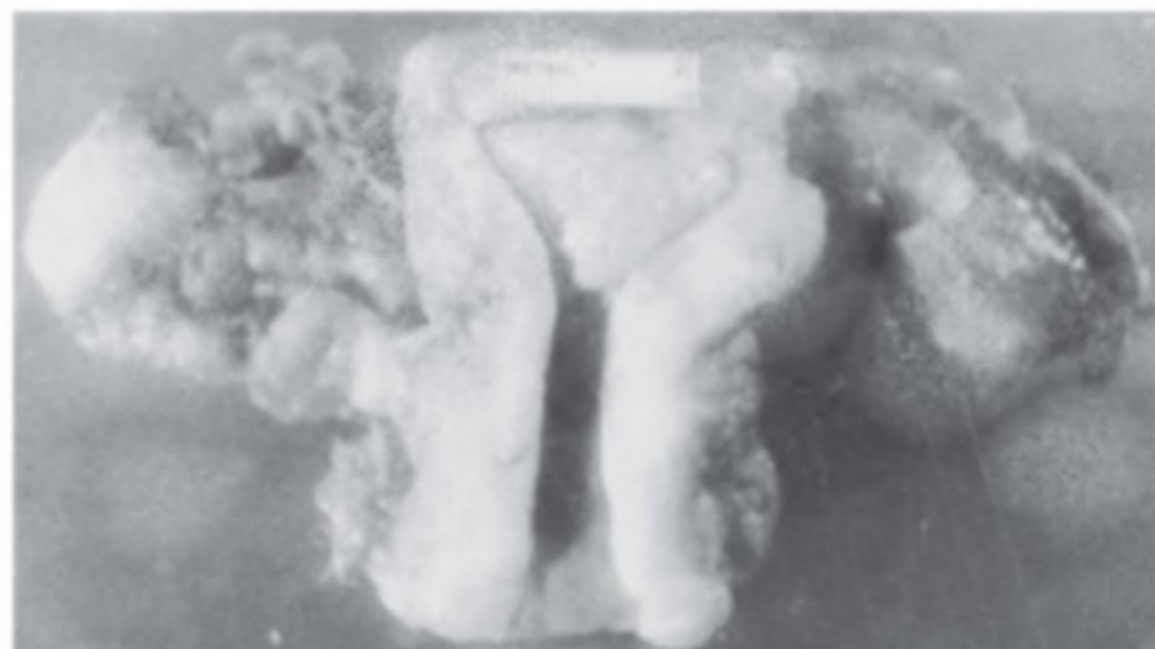
O sarcoma endometrial não diferenciado demonstra margens infiltrativas e invasão vascular e miometrial e contém mais de 10 mitoses por 10 campos de alta potência. Esses tumores são altamente malignos e estão associados com um prognóstico ruim, em particular quando se estendem além do útero no momento do diagnóstico. Eles se alastram por crescimento contíguo via superfície uterina serosa e metástase linfática. As metástases hematogênicas distantes para os pulmões e fígado são geralmente um evento tardio.

2. Carcinossarcoma (tumores mesodérmicos mistos malignos) — Os TMMM são responsáveis por 50% de todos os sarcomas uterinos e 3-6% de todos os tumores uterinos. Eles ocorrem caracteristicamente em mulheres na pós-menopausa, com a exceção do rhabdomyosarcoma embrionário da cérvix ou vagina (sarcoma botrioide), que ocorre também em bebês e crianças. A incidência é cerca de três vezes maior em mulheres

negras do que em brancas. A radioterapia pode ser uma causa de predisposição, mas a etiologia dos TMMM é desconhecida. Muitas séries publicadas estão disponíveis contendo uma quantidade significativa de pacientes com história de radioterapia pélvica para condições benignas ou malignas (Fig. 49-6).

Assim como nos outros tipos, o sintoma presente de TMMM é, em geral, sangramento. O desconforto e a dor abdominal de uma massa polipoide grande, volumosa, preenchendo a cavidade uterina e com prolapso através do orifício cervical, também ocorrem. Como os tumores são de origem endometrial, aproximadamente 75% pode ser diagnosticado com precisão por D&C. Histologicamente, os TMMM são, em geral, altamente anaplásicos, com vários núcleos bizarros e figuras mitóticas. Eles contêm um componente carcinomatoso ou epitelial e um componente sarcomatoso, em virtude disso o termo *tumor mesodérmico misto maligno*, ou carcinossarcoma. O componente carcinomatoso é, em geral, seroso (dois terços) ou endometriode (um terço) e raramente carcinoma de célula clara, mucinoso ou de célula escamosa. Se o componente sarcomatoso é derivado do tecido muscular liso do útero, eles são chamados de TMMM homólogos. Se o componente sarcomatoso contém osso, músculo estriado, cartilagem ou gordura, o termo TMMM heterólogo é aplicado. Os elementos heterólogos mais comuns são músculo esquelético maligno ou cartilagem lembrando rhabdomyosarcoma pleomórfico ou rhabdomyosarcoma embrionário. A presença de elementos heterólogos é um fator prognóstico ruim em pacientes de estágio I.

Os TMMM se alastram por infiltração contígua dos tecidos circundantes e pela disseminação hematogênica e linfática precoce. Os depósitos metastáticos são geralmente compostos de glândulas malignas epiteliais, mas os elementos sarcomatosos foram identificados em alguns casos. O prognóstico depende principalmente da extensão do tumor no momento da cirurgia primária; praticamente não existem sobreviventes em longo prazo, entre aquelas cujo tumor se estendeu além dos limites do útero no momento do diagnóstico. O tratamento inclui histerectomia abdominal total com salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia e citorredução se necessário e tecnicamente acessível. Agentes quimioterápicos ativos incluem cisplatina, ifosfamida, doxorubicina, epirrubicina, carboplatina, paclitaxel e gemcitabina.



▲ **Figura 49-6** Sarcoma misto do fundo uterino. A radioterapia pélvica total prévia teve pouco efeito sobre o tumor.

C. Adenossarcomas

O adenossarcoma é um tumor mülleriano misto distinto de baixo potencial maligno que é responsável por 1-2% dos sarcomas uterinos. Ele surge a partir do endométrio e é composto de uma combinação de glândulas de aparência benigna e um sarcoma estromal ou fibrossarcoma. Os adenossarcomas geralmente ocorrem na faixa etária da pós-menopausa, mas foram registrados em adolescentes e mulheres em idade fértil. O sangramento é o sintoma mais comum e esteve associado com radioterapia e tamoxifeno prévios. A recorrência ocorre em 25% das pacientes e é geralmente tardia. O tratamento primário é histerectomia abdominal total e salpingo-ooforectomia bilateral. A radioterapia pós-operatória é recomendada para aqueles tumores com invasão miometrial profunda.

D. Outros sarcomas uterinos

O rabdomiossarcoma embrionário da cérvice (sarcoma botrioide), que ocorre em bebês e crianças, anteriormente era letal. Contudo, a terapia de combinação usando cirurgia, radioterapia e quimioterapia melhorou consideravelmente a perspectiva para essas pacientes.

Fibrossarcoma, hemangiossarcoma, reticulossarcoma, hemangiopericitoma e outros sarcomas uterinos esotéricos e bizarros são raros. Em geral, esses sarcomas se comportam como outros sarcomas uterinos de grau intermediário, mas o tratamento deve ser individualizado de acordo com a idade, tipo histológico e condição de saúde da paciente.

► Prevenção

O uso indiscriminado da radioterapia para condições benignas na pelve deve ser evitado, na medida em que vários estudos clínicos sugeriram um papel etiológico da radioterapia pélvica no desenvolvimento do TMMM.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O sangramento uterino anormal é a manifestação mais comum de sarcoma uterino. Outras queixas recorrentes incluem desconforto ou dor pélvica, constipação, frequência e urgência urinária e a presença de uma massa na parte baixa do abdome. Deve-se suspeitar de sarcoma uterino em qualquer mulher que não esteja grávida com um útero que aumenta com rapidez. Podem existir fortes contrações uterinas se o tumor tiver sofrido prolapso na cavidade endometrial ou através da cérvice. O exame pélvico pode revelar as estruturas semelhantes a uvas características do sarcoma botrioide salientando-se a partir da cérvice ou a presença de frondes aveludadas de SEE no canal cervical. Uma massa maligna necrótica no ápice vaginal deve sugerir um mioma infartado, LMS ou TMMM. O útero é geralmente aumentado e muitas vezes macio e globular. Se o câncer tiver envolvido a cérvice, fundo de saco ou ligamentos cardinais, fixação ou assimetria do paramétrio pode ser encontrada. Nos casos avançados, as metástases para nodo inguinal ou supraclavicular podem ser evidentes. As pacientes com sarcomas uterinos

avançados podem apresentar uma grande massa omental ou ascite secundária à carcinomatose abdominal.

B. Achados laboratoriais

A avaliação laboratorial padrão das pacientes com sarcoma uterino deve incluir um hematócrito e exame de urina completos, estudos da função hepática (especialmente fosfatase alcalina sérica, tempo de protrombina e lactato de desidrogenase sérica), nitrogênio ureico sanguíneo e creatinina sérica. O CA-125 pode estar elevado. A análise do receptor de estrogênio e progesterona pode indicar quais pacientes têm probabilidade de responder à terapia hormonal. A BE em consultório ou biópsia por punção de uma massa vaginal em prolapso são úteis apenas se forem positivas.

C. Achados radiográficos

A radiografia torácica pode conter lesões “em moeda” metastáticas características dos sarcomas uterinos. Como os sarcomas uterinos comumente sofrem metástase no pulmão, um exame de tomografia computadorizada (TC) torácica deve ser considerado, quando os filmes de rotina são negativos, particularmente, antes que qualquer cirurgia de extirpação radical na pelve seja executada. O exame de TC do abdome e da pelve é útil na avaliação da extensão da doença abdominal, avaliação dos rins para hidronefrose, identificação de nodos retroperitoneais aumentados e identificação de metástases hepáticas. Os exames de RM não são rotineiramente executados, mas podem fornecer uma avaliação pré-operatória acurada do tamanho uterino e o grau de envolvimento.

D. Exames especiais

A ultrassonografia pélvica pode confirmar a presença de massa pélvica ou ajudar a diferenciar massa anexial de uterina na paciente obesa. A sigmoidoscopia deve sempre ser executada nas mulheres idosas e nas mulheres jovens, se houver suspeita da presença de hemorragia gastrointestinal ou massas malignas. A cistoscopia é indicada na doença localmente avançada ou na presença de hematúria macroscópica ou microscópica.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico clínico de sarcoma uterino é frequentemente negligenciado. A precisão diagnóstica pode ser aumentada se o clínico tiver esses tumores em mente quando estiver investigando qualquer massa pélvica. O tumor frequentemente não apresenta o quadro clássico do sangramento anormal acompanhado por um útero globular macio simetricamente aumentado. Ele pode ser disfarçado como qualquer condição causadora de aumento uterino ou uma massa pélvica; destas, gravidez, leiomioma, adenomiose e neoplasias ovarianas aderentes ou doença inflamatória pélvica são mais prováveis de causar má interpretação. Quando exames citológicos, BE ou D&C não conseguem fornecer o diagnóstico — uma situação não incomum com LMS — a laparotomia é necessária. Na laparotomia, a avaliação detalhada é crucial para o futuro manejo da paciente com sarcoma uterino e deve incluir inspeção (onde possível) e palpação de todas as vísceras abdominais, superfícies peritoneais e mesentéricas,

fígado, diafragma e estruturas retroperitoneais, especialmente os linfonodos pélvicos e aórticos. O exame citológico do exsudato peritoneal é indispensável para o plano de tratamento; se não houver presença de líquido livre, as amostras devem ser obtidas pela instilação de 50-100 mL de solução salina normal na cavidade abdominal (lavados pélvicos). Se o sarcoma for identificado na seção congelada do espécime de histerectomia, os linfonodos suspeitos devem ser removidos. Essa informação, obtida no momento da exploração inicial e cuidadosamente documentada nos registros operatórios, é crucial para identificação e estadiamento da neoplasia e para predição do resultado.

O diagnóstico patológico do sarcoma uterino é com frequência extremamente difícil e pode requerer consulta com um patologista ginecológico familiarizado com estes tumores. Na medida em que cada câncer se torna mais anaplástico, a célula ou tecido se torna mais difícil de identificar histologicamente. Como o tratamento apropriado é atribuído no diagnóstico histológico acurado, todos os esforços devem ser feitos para identificar a célula de origem.

► Complicações

A anemia grave proveniente da perda sanguínea crônica ou hemorragia aguda pode estar presente. A gravidade e a extensão de outras complicações causadas por sarcomas uterinos estão diretamente relacionadas ao tamanho e à virulência do tumor primário. Uma massa pedunculada pode salientar-se para a cavidade uterina ou entrar em prolapso através da cérvix, causando sangramento ou contrações uterinas à medida que o útero tenta expelir o tumor. O infarto com infecção e sepse subsequentes podem seguir. A ruptura do útero como consequência dos sarcomas uterinos de rápido crescimento foi relatada. O trabalho de parto obstruído e a inversão uterina pós-parto secundária aos sarcomas endometriais também foram observados. As metástases pulmonares extensas podem produzir hemoptise e insuficiência respiratória. A ascite é comum na doença avançada com metástases peritoneais.

Uma ampla variedade de complicações foi registrada secundária à pressão ou compressão de uma víscera adjacente ou resultante da extensão ou metástases para outras estruturas vitais. O prolongamento uretral causado por alongamento da bexiga sobre uma massa de rápido crescimento pode, simultaneamente, produzir obstrução e perda de controle do esfíncter, com incontinência de fluxo excessivo subsequente. A compressão do colo pode resultar em fezes em fita e, por fim, obstrução intestinal completa. A obstrução ureteral é comum, especialmente com sarcomas pélvicos recorrentes. A derivação urinária ou colostomia pode ser requerida antes do tratamento se a obstrução de vísceras letal estiver presente em uma paciente não tratada, mas a derivação urinária não deve ser realizada a menos que haja esperança de cura ou uma medida paliativa significativa, porque ela impede uma morte indolor proveniente da uremia.

► Tratamento

A. Medidas emergenciais

A hemorragia proveniente dos sarcomas uterinos pode ser grave e requer atenção de emergência. Na hemorragia aguda, o volume

sanguíneo deve ser repostado com rapidez, usando concentrado de hemácias, soluções cristaloides, expansores de volume e plasma fresco congelado.

A D&C de emergência deve ser apenas usada para obter tecido para a análise. A curetagem vigorosa provavelmente agravará ou provocará o sangramento. A radioterapia em bólus de alta dose é um método mais seguro e confiável de controle do sangramento. Uma dose de 400-500 cGy administrada diariamente para toda a pelve durante 2-3 dias geralmente controla a hemorragia aguda; isso reconhecivelmente não interfere com o futuro manejo. Se essas medidas não obtiverem êxito, a embolização de emergência ou ligação das artérias hipogástricas, algumas vezes, controla a hemorragia, quando a histerectomia não é indicada ou tecnicamente viável.

B. Medidas cirúrgicas

A cirurgia de extirpação fornece a melhor oportunidade para o cuidado paliativo de longa duração ou cura para pacientes com sarcomas uterinos. A cirurgia é o pilar do plano de tratamento e deve ser o foco central de ataque contra estes cânceres.

Como os sarcomas uterinos de baixo grau (alguns LMS, miose do estroma endolinfático, leiomiomatose intravenosa) têm uma propensão para disseminação local isolada e recorrência pélvica central, tais pacientes devem ser consideradas para histerectomia radical e salpingo-ooforectomia bilateral. Os benefícios desse tipo de cirurgia não foram conclusivamente demonstrados, mas, em teoria, o problema da recorrência local deve ser melhorado por uma excisão mais radical do tumor primário. As metástases de linfonodo nesses tumores de baixo grau são insignificantes; consequentemente, a linfadenectomia pélvica pode ser reservada para pacientes com nodos aumentados ou suspeitos. As recorrências pélvicas de sarcomas uterinos de baixo grau foram tratadas com sucesso por excisões repetidas de todos os tumores extirpáveis. As pacientes foram conhecidas por terem sobrevivido muitos anos após este tipo de tratamento conservador. A exenteração pélvica parcial ou completa pode ocasionalmente ser útil para recorrência de tumores indolentes.

Os sarcomas uterinos de grau alto (alguns LMS, SEE, todos os TMMM) demonstram metástases linfáticas, locais e hematogênicas precoces, mesmo quando aparentemente confinadas ao útero. Por esta razão, a cirurgia radical tem sido abandonada em favor da histerectomia abdominal total simples e da salpingo-ooforectomia bilateral precedida ou seguida pela radioterapia adjuntiva. No momento da exploração cirúrgica, o exame e a avaliação detalhada dos conteúdos abdominais devem ser executados e documentados. Os espécimes citológicos e o tecido omental devem ser obtidos, e papilações, excrescências e aderências suspeitas devem ser excisadas para a análise patológica. Um procedimento de estadiamento minucioso é importante para o prognóstico e um plano de tratamento pós-operatório.

Quando os sarcomas uterinos recorrem no pulmão e o exame metastático é negativo, as metástases isoladas unilaterais podem ser excisadas após um exame de TC torácico ter eliminado outras lesões não aparentes na radiografia torácica de rotina. Considerando todas as fontes, a ressecção de metástases de sarcoma isoladas para o pulmão carrega uma taxa de cura em 5 anos em cerca de 25%.

C. Quimioterapia

A doxorubicina como agente simples adjuvante tem mostrado uma taxa de resposta de 25% para o LMS. Dados recentes sugerem que o uso de combinação de gemcitabina e docetaxel no LMS melhora a sobrevida livre da progressão e reduz o risco de recorrência.

Devido ao alto conteúdo de receptor de hormônio na SEE, a progestina adjuvante ou inibidores da aromatase são recomendados. Para tumores receptores negativos, a quimioterapia com base na doxorubicina ou ifosfamida é usada. O tamoxifeno e a terapia de reposição de estrogênio devem ser evitados em pacientes com SEE.

Doxorubicina, cisplatina, carboplatina, paclitaxel, gemcitabina e ifosfamida desempenham uma atividade significativa contra os TMMM. A ciclofosfamida e a vincristina também mostram atividade. Alguns dados sugerem que a quimioterapia de combinação é mais efetiva do que a terapia por agente simples. Na doença avançada ou metastática, a quimioterapia de combinação adjuvante é recomendada. A trabectedina, um novo agente, tem sido ativamente avaliada em sarcomas e parece mostrar alguma modesta promessa. O tratamento por inibidores da tirosina quinase como o imatinib ou o sorafenib tem mostrado resposta em algumas pacientes.

D. Radioterapia

Quando usada como a única modalidade de tratamento para sarcomas uterinos, a radioterapia tem produzido péssimos resultados — muito poucas sobrevidas são registradas na literatura, após o tratamento com radioterapia isolada, para qualquer um dos sarcomas uterinos. A radioterapia fornece controle do tumor local e reduz as recorrências locais quando usada em combinação com cirurgia para o tratamento de alguns sarcomas endometriais. Contudo, não se sabe se uma abordagem de radioterapia e cirúrgica combinadas muda a sobrevida global. Dados coletados indicam que a radioterapia adjuvante melhora a taxa de sobrevida em 2 anos, em pacientes com SEE, em aproximadamente, 20% e também pode melhorar a sobrevida para aquelas com TMMM, embora menos convincentemente. Apesar de uma sobrevida de 5 anos ocasional no LMS ter sido registrada, após a radioterapia isolada, a análise de grandes números de pacientes de diferentes instituições não sustenta seu uso para esses tumores. Todavia, nas formas avançadas de LMS, a radioterapia pode se provar útil para cuidado paliativo e controle de sintomas pélvicos como hemorragia maciça ou dor.

► Prognóstico

Na determinação do prognóstico para pacientes com sarcomas uterinos, muitos fatores devem ser simultaneamente examinados. Tais considerações, como idade da paciente, condição de saúde e capacidade de resistir a uma cirurgia maior ou

radioterapia (ou ambas) devem ser avaliadas. A característica clínica mais importante — e provavelmente o aspecto prognóstico excedente afetando o prognóstico dessas pacientes — é o estágio da doença no momento do diagnóstico. Nos sarcomas de grau alto (LMS e sarcoma endometrial misto), a presença de tumor fora do útero no momento do diagnóstico é um claro presságio prognóstico: menos de 10% das pacientes sobrevivem 2 anos. Mesmo quando a doença está aparentemente limitada ao útero, o prognóstico é ruim: 10-50% sobrevivem 5 anos. No LMS de grau intermediário e no sarcoma endometrial não diferenciado, o resultado é melhorado, com até 80-90% das pacientes sobrevivendo 5 anos se a doença estiver clinicamente limitada ao útero no momento da cirurgia. A SEE e o LMS de baixo grau têm um resultado geralmente favorável: 80-100% das pacientes sobrevivem 5 anos, após a excisão completa do útero. Os tumores do estroma de grau baixo são conhecidos por recorrerem localmente após 10-20 anos; isso confunde as estatísticas de sobrevida. Sem dúvida, essas pacientes devem ser acompanhadas frequentemente pelo resto da vida.

Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004;93:204-208. PMID: 15047237.

D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010;116:131-139. PMID: 19853898.

Demetri GD. ET-743: the US experience in sarcomas of the soft tissues. *Anticancer Drugs* 2002;13:S7. PMID: 12173492.

Dinh TA, Oliva EA, Fuller AF Jr., et al. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990-1999) at Massachusetts General Hospital. *Gynecol Oncol* 2004;92:648-652. PMID: 14766261.

Ferguson SE, Tornos C, Hammer A, et al. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1653-1661. PMID: 18059221.

Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460-467. PMID: 12798172.

Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade leiomyosarcoma: results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 2009;112:563-567. PMID: 19135708.

Kushner D, Webster KD, Belinson JL, et al. Safety and efficacy of adjuvant single-agent ifosfamide in uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 2000;78:221-227. PMID: 10926807.

Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second line chemo-therapy of uterine leiomyosarcoma: an Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Gynecol Oncol* 2004;92:644-647. PMID: 14766260.

Manolitsas TP, Wain GV, Williams KE, et al. Multimodality therapy for patients with clinical stage I and II malignant mixed müllerian tumors of the uterus. *Cancer* 2001;15:1437-1443. PMID: 11301390.

O'Meara AT. Uterine sarcomas: have we made any progress? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:1-4. PMID: 15128000.

Distúrbios pré-malignos e malignos dos ovários e trompas

Gary Levy, MD
Karen Purcell, MD, PhD

CÂNCER OVARIANO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ O câncer ovariano de estágio inicial muitas vezes se apresenta com sintomas vagos e mal-definidos.
- ▶ A doença em estágio tardio apresenta-se com dor ou distensão abdominal, saciedade precoce e/ou urgência ou polaciúria.
- ▶ A maioria das mulheres se apresenta com doença em estágio tardio.
- ▶ Achados da ultrassonografia pélvica mostram massa(s) anexial(ais) complexa(s).
- ▶ A idade média de diagnóstico para câncer epitelial ovariano é por volta dos 50 anos, com a maioria diagnosticada entre 40 e 65 anos de idade.
- ▶ O câncer ovariano de causas hereditárias é diagnosticado mais precocemente por quase uma década.
- ▶ Tumores ovarianos não epiteliais são mais comuns em meninas e mulheres mais jovens.

▶ Patogênese

Embora existam muitos tipos de células diferentes presentes nos anexos normais, a maioria dos cânceres anexiais surge das células epiteliais superficiais do ovário (câncer epitelial ovariano [CEO]). Menos cânceres ovarianos se desenvolvem dos tipos de células remanescentes (tumores de células do tipo mistas, células germinativas ou de estroma ou de cordão sexual) (Quadro 50-1) e até menos cânceres anexiais surgem nas trompas de Falópio, embora evidência recente tenha mostrado que elas são responsáveis por uma porcentagem maior do que previamente imaginado. Os eventos específicos que levam à transição de tecido normal para malignidade não foram estabelecidos, nem uma lesão precursora definitiva foi identificada. Para tumores

esporádicos, os eventos moleculares que levam à inativação dos genes supressores do tumor (*PTEN*, *p16*, *p53*) ou à ativação de oncogenes (*HER-2*, *c-myc*, *K-ras*, *Akt*) foram descritos. Para a pequena proporção de cânceres geneticamente hereditários, mutações *germ-line* em *BRCA1*, *BRCA2* e outros genes foram descritas, mas o trajeto molecular que leva à tumorigênese não foi elucidado. É provável que eventos epigenéticos também contribuam para a transformação para câncer.

A. Câncer e epitelial ovariano

A teoria mais proeminente para o desenvolvimento de CEO associa o trauma repetido e o reparo ao epitélio ovariano durante a ovulação normal com alterações genéticas subsequentes e progressão adicional para transformação maligna. Isso é sustentado por evidência de que a supressão da ovulação leva a uma incidência menor de CEO. Uma segunda teoria invoca altas concentrações séricas de gonadotrofinas, estrogênio, androgênio ou agentes inflamatórios, levando à proliferação epitelial e subsequente transformação.

Os CEOs são responsáveis por mais de 90% de todos os tumores ovarianos malignos e incluem tipos serosos, mucinosos, endometrioides, de célula clara, de célula transicional e neoplasias não diferenciadas. Os **cistoadenocarcinomas serosos** representam 75-80% dos CEOs. Eles se apresentam com propagação extraovariana 85% do tempo e são bilaterais em metade dos casos. Os tumores são, na maioria dos casos, grandes no momento do diagnóstico, a maioria tendo mais de 15 cm de diâmetro, com as estruturas císticas uniloculares ou multiloculares contendo papilas que se projetam para dentro do lúmen. Secções histológicas assemelham-se à endossalpinge com atipia nuclear no epitélio escamoso estratificado. Corpúsculos de psamoma com calcificações lamelares irregulares são vistos com frequência nesses tumores. O grau de diferenciação é baseado no grau de preservação da arquitetura papilar, cuja maioria é insatisfatoriamente diferenciada no momento do diagnóstico.

Os **cistoadenocarcinomas mucinosos** representam 10% de todos os CEOs, normalmente são unilaterais e são notáveis pela capacidade de atingirem tamanhos muito grandes. As secções histológicas assemelham-se a epitélio endocervical com grandes

Quadro 50-1 Categorias de câncer ovariano

Epitelial (90%)	Potencial maligno baixo	Estromais e de cordão sexual (5-8%)	Célula germinativa (2-5%)	Metastático para o ovário
Seroso (75-80%)	Seroso	Célula da granulosa (70%)	Disgerminoma (30-40%)	Mama
Mucinoso (10%)	Mucinoso	Fibroma	Tumor do seio endodérmico	Colo
Endometriode (10%)		Tecoma	Teratoma (imaturo, maduro, especializado)	Estômago
Célula clara (1%)		Células de Sertoli-Leydig	Embrionário	Endométrio
Célula de transição (de Brenner) (1%)		Ginandroblastoma	Coriocarcinoma	Linfoma
Não diferenciado (< 10%)			Gonadoblastoma	
			Célula germinativa mista	
			Poliembrioma	

núcleos hipercromáticos e nucléolos proeminentes. A variabilidade dentro do tumor requer amostra extensa para determinar o foco mais maligno. Devido à estrutura celular semelhante, eles são muitas vezes difíceis de distinguir de tumores metastáticos do colo, apêndice, endocérvice e pâncreas. Assim, após o diagnóstico de um tumor mucinoso, uma avaliação do trato gastrintestinal (GI) é recomendada.

Os tumores mucinosos, seja de origem ovariana ou do apêndice, podem estar associados com uma condição chamada pseudomixoma do peritônio, em que ocorre acúmulo progressivo de mucina dentro da cavidade abdominal e muitas vezes leva à morbidade prolongada significativa secundária à obstrução do intestino.

As **neoplasias endometrioides** do ovário ocorrem bilateralmente em 30-50% dos casos e são responsáveis por 10% dos CEOs. Secções histológicas revelam um padrão adenomatoide com o grau de diferenciação determinado pela extensão para a qual a arquitetura glandular é preservada. Raramente, esse tumor surge dentro de um foco de endometriose, mas, não raramente, as pacientes com tumores endometrioides do ovário terão um carcinoma endometrial simultaneamente.

O **carcinoma de célula clara** do ovário, ou carcinoma mesonefroide, é responsável por < 1% dos CEOs. Eles se apresentam, na maioria dos casos, em um tamanho menor do que os cistoadenocarcinomas serosos ou mucinosos. Esses tumores são agressivos e podem estar associados com hipercalcemia ou hiperpirexia. As secções histológicas mostram características de "células claras", semelhantes aos carcinomas de célula renal; ocasionalmente, é difícil diferenciá-las das neoplasias mucinosas, embora um padrão de coloração fraca com a reação do ácido periódico de Schiff seja útil.

O **carcinoma de célula de transição**, ou tumor de Brenner, é responsável por < 1% dos CEOs. As secções histológicas assemelham-se ao carcinoma de célula de transição de grau baixo da bexiga urinária. Comparados com outros tipos de CEOs, essas pacientes têm um prognóstico mais fraco.

Os **carcinomas não diferenciados** são responsáveis por < 10% dos CEOs e são caracterizados pela ausência de quaisquer aspectos microscópicos para defini-los como um outro tipo.

B. Tumores ovarianos de células germinativas

Embora os CEOs ocorram normalmente em mulheres na menopausa ou perto dela, os tumores de célula germinativa tendem a aparecer na segunda e terceira décadas de vida. Também diferente dos CEOs, esses tumores muitas vezes têm um prognóstico bom. Como eles surgem dos elementos de célula germinativa do ovário, muitas vezes eles secretam hormônios ou proteínas que podem ser usados para monitorar a resposta à terapia (Quadro 50-2).

Os **disgerminomas** são responsáveis por 30-40% dos tumores de célula germinativa. Eles ocorrem em mulheres jovens e muitas vezes são unilaterais na apresentação. Embora sejam tumores sólidos, eles podem ter áreas de amolecimento devido à degeneração. No momento da cirurgia, eles parecem lisos e finamente encapsulados, com uma cor castanha ou castanho-acinzentada. Nas secções histológicas, ninhos de células germinativas, que aparecem como células grandes, arredondadas com núcleos centrais, são circundados por estroma não diferenciado. Se houver infiltração linfocítica, ela é considerada um indicador prognóstico favorável.

Os **teratomas imaturos** são a contraparte maligna dos teratomas císticos maduros, ou dermoides, e são a segunda malignidade de célula germinativa mais comum. As secções histológicas mostram uma coleção desordenada de tecidos derivados de todas as três camadas germinativas, com alguns componentes tendo uma aparência embrionária, imatura. O grau do tumor é determinado pela quantidade de tecido neural imaturo presente, que se correlaciona com prognóstico e diretrizes para quimioterapia. A apresentação típica ocorre em mulheres < 20 anos de idade. Eles geralmente são unilaterais, embora o ovário contralateral possa conter um teratoma maduro. Esses tumores muitas vezes secretam α fetoproteína (AFP).

Os **tumores do seio endodérmico**, ou tumores do saco vitelino, são o terceiro tumor de célula germinativa mais comum. Essa é a neoplasia de crescimento mais rápido que ocorre em qualquer local, e as pacientes podem se apresentar com um abdome agudo, porque eles são friáveis, necróticos e muitas vezes hemorrágicos. Esses tumores são quase sempre bilaterais e, na

Quadro 50-2 Marcadores biológicos associados com tumores ovarianos

Tipo	Histologia	Marcadores tumorais						
		AFP	hCG	LDH	CA-125	Estrogênio	Androgênio	Inibina
Carcinoma ovariano epitelial					+/-			
De célula germinativa								
	Disgerminoma	+/-	+/-	+				
	Tumor do seio endodérmico (saco vitelino)	+	-	+				
	Teratoma imaturo	+/-	+/-	+/-				
	Tumor de células germinativas mistas	+/-	+/-	+/				
	Coriocarcinoma	-	+	+/-				
	Câncer embrionário	+/-		++/-				
	Poliembrioma	+/-	+	-				
Estromais e de cordão sexual						+/-	+/-	
Tumor de células da granulosa								+

AFP, α fetoproteína; hCG, gonadotrofina coriônica humana; LDH, lactato desidrogenase.

secção histológica, assemelham-se ao intestino primitivo e ao fígado; corpúsculos de Schiller-Duval, que mostram uma papila única alinhada por células tumorais com um vaso sanguíneo central e a produção de AFP, são características.

O **carcinoma embrionário** apresenta-se em uma idade média de 15 anos e tem um padrão de crescimento altamente agressivo. As secções histológicas mostram folhas sólidas de células poligonais grandes com citoplasma eosinofílico, pálido, que dão a aparência de um sincício. Os marcadores biológicos de AFP, gonadotrofina coriônica humana (hCG) e estrogênios são muitas vezes secretados.

O **coriocarcinoma** do ovário é um tumor de célula germinativa raro. Diferente do coriocarcinoma gestacional, esse tumor ovariano primário produz níveis mais baixos de hCG e pode causar puberdade precoce, sangramento uterino, ou amenorreia. As secções histológicas mostram citotrofoblastos, trofoblastos intermediários e sinciciotrofoblastos.

O **gonadoblastoma** é um tumor de célula germinativa raro que se apresenta na segunda década de vida e é localizado mais comumente no ovário direito do que no esquerdo. As pacientes possuem desenvolvimento gonadal anormal com a presença de um cromossomo Y. As secções histológicas mostram ninhos de células germinativas e derivados de cordões sexuais circundados por estroma de tecido conectivo.

Os **tumores de células germinativas mistas** são responsáveis por 10% das neoplasias de célula germinativa e contêm dois ou mais elementos de célula germinativa. A composição mais frequente inclui disgerminoma e tumor do seio endodérmico. O corte cuidadoso pelo patologista é necessário para determinar

todos os componentes diferentes a fim de estabelecer corretamente os esquemas quimioterapêuticos.

O **poliembrioma** é extremamente raro e é visto em meninas na pré-menarca com sinais de pseudopuberdade. Ele secreta AFP e hCG e histologicamente irá conter as três camadas somáticas de diferenciação embrionária precoce.

C. Tumores ovarianos estromais e de cordão sexual

Os tumores ovarianos estromais e de cordão sexual do ovário são responsáveis por 5-8% de todas as malignidades ovarianas. Os **tumores de células da granulosa** são responsáveis por 70% dessa classe de tumores. Como eles secretam altos níveis de estrogênio, podem causar puberdade precoce em meninas jovens ou hiperplasia adenomatosa e sangramento vaginal em mulheres na pós-menopausa. Microscopicamente, as células da granulosa exibem núcleos em grão de café ou sulcados característicos; os corpos de Call-Exner representam múltiplas cavidades pequenas que contêm líquido eosinofílico. As células da teca estão presentes em quantidades variadas. Os tumores de células da granulosa são caracterizados por secreção de inibina, e esse marcador tumoral pode ser usado para monitorar a progressão do tumor e a resposta à terapia.

Como os tumores de células da granulosa, os tecomas ovarianos são associados com hiperestrogenismo. Esse tumor ovariano na maioria das vezes benigno consiste em células estromais carregadas de lipídeo, que conferem uma aparência amarela na secção do corte.

Os **tumores de Sertoli e estromais** são raros, consistindo em estruturas testiculares em diferentes estádios de desenvolvimento,

e, portanto, são normalmente virilizantes. A idade média no diagnóstico é de 25 anos, e eles raramente são bilaterais. Microscopicamente, células de Sertoli e de Leydig estão presentes. Uma variedade de padrões arquiteturais foi descrita.

D. Tumores *borderline* do ovário

Para 10% das mulheres com neoplasias ovarianas malignas, o padrão histológico mostra proliferação epitelial atípica sem invasão estromal. Esses tumores são chamados de tumores serosos de baixo potencial maligno (BPM) ou tumores *borderline* não invasivos. Eles tendem a ter alterações genéticas e trajetos moleculares similares aos carcinomas de grau baixo, que são diferentes daqueles vistos com carcinomas serosos de grau alto. Embora isso tenha levado alguns autores a pensarem que os tumores *borderline* e os carcinomas de grau baixo são uma parte de uma progressão para carcinomas de grau alto, muitos acreditam que eles são duas entidades separadas, em vez de uma série contínua de progressão de tumor muitas vezes vista em outras malignidades ginecológicas. Não há evidência de que os carcinomas serosos de grau baixo surjam de tumores serosos de BPM.

E. Doença metastática do ovário

Aproximadamente 5% dos tumores ovarianos são devidos a metástases, com o tumor primário estando localizado no trato genital feminino, na mama ou no trato gastrointestinal. Tradicionalmente, os tumores de Krukenberg sinalizaram metástases a partir do estômago, embora hoje o termo seja usado mais livremente para definir tumores ovarianos de qualquer localização no trato gastrointestinal.

F. Síndromes hereditárias de câncer ovariano

Embora a maioria dos cânceres ovarianos seja definida como esporádica, aproximadamente 10-15% dos casos são atribuídos a causas genéticas. A síndrome de câncer ovariano e de mama é uma dessas causas, com a maioria das pacientes tendo mutações *BRCA1* ou *BRCA2*. As mutações germinativas no *BRCA1* conferem um risco de câncer ovariano de 35-45% no transcorrer da vida, ao passo que as mutações do *BRCA2* conferem um risco de câncer ovariano de 15-24%. Nos Estados Unidos, aproximadamente 1 em 800 mulheres é portadora e essa taxa é aumentada para mulheres descendentes de judeus asquenazes, franco-canadenses ou islandeses.

Uma segunda síndrome é a síndrome de Lynch II, ou câncer colorretal não polipóide hereditário (CCNPH). Essas mulheres têm um risco de 12% de desenvolver câncer ovariano e também têm risco aumentado de desenvolver cânceres do colo, da mama e do endométrio. Várias mutações genéticas foram detectadas em famílias com Lynch II, incluindo *PMS1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6* e *MLH1*. Cada uma dessas mutações está envolvida na incompatibilidade de reparação do DNA.

G. Câncer das trompas de Falópio

O carcinoma primário da trompa de Falópio é o câncer menos comum que surge no trato genital feminino, sendo responsável

por aproximadamente 0,3% de todos esses cânceres. Os cânceres da trompa de Falópio são semelhantes ao CEO quanto à apresentação clínica e ao comportamento biológico. Pelo menos 95% de todos os carcinomas primários da trompa de Falópio são carcinomas papilares. A bilateralidade é encontrada em 40-50% dos casos, e acredita-se que isso represente neoplasias simultâneas em vez de doença metastática de uma trompa para a outra. Macroscopicamente, a trompa afetada é fusiforme ou em forma de linguça. Na inspeção inicial, essas neoplasias parecem piossalpínges ou doença inflamatória tubo-ovariana. Contudo, geralmente há pouca reação serosa associada com formação de aderência, conforme é observado com um processo inflamatório.

Classicamente, a trompa falopiana neoplásica contém tecido cancerígeno sólido ou necrótico e um líquido castanho-escuro ou serossanguinolento. A extremidade fimbriada da trompa de Falópio é permeável em até 50% dos casos, e muitas vezes o tumor desloca-se do óstio para aderir às estruturas adjacentes. Histologicamente, os carcinomas papilares podem exibir padrões de crescimento papilares, papilar-alveolares e alveolares. Não há significância diagnóstica ligada a essas diferenças. As mulheres com mutações de *BRCA1* e *BRCA2* têm um risco substancialmente mais alto de câncer de trompa falopiana; consequentemente, as mulheres que têm ooforectomias profiláticas também devem ter ressecção completa das trompas.

de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, Sweep FC, Massuger LF. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1160. PMID: 19823050.

Lalwani N, Shanbhogue AK, Vikram R, et al. Current update on borderline ovarian neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:330. PMID: 20093592.

Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician* 2009;80:609. PMID: 19817326.

Shih IM, Davidson B. Pathogenesis of ovarian cancer: clues from selected overexpressed genes. *Future Oncol* 2009;5:1641. PMID: 20001801.

► Prevenção

O risco de câncer ovariano no transcorrer da vida na população geral é de 1,7%, e a maioria dos fatores de risco conhecidos não é suscetível à mudança, sendo idade, menarca precoce (antes dos 12 anos) e menopausa tardia (após os 50 anos) os mais proeminentes. As diferenças étnicas conferem risco variável. As caucasianas possuem a mais alta incidência anual ajustada para a idade por 100.000 mulheres nos Estados Unidos, com uma taxa de 14,3. As hispânicas têm menos, 11,5, seguidas das afro-americanas, com 10,1, e das asiáticas, com 9,7. A infertilidade também é um fator de risco, ao passo que o tratamento de fertilidade é improvável de ser um fator de risco. A endometriose é um fator de risco independente de CEO; transformação maligna ocorre em aproximadamente 2,5% das pacientes, que são mais jovens. O prognóstico normalmente é melhor porque os tumores são com frequência carcinomas de estágio baixo, bem-diferenciados. As nulíparas têm um fator de risco maior para CEO.

Determinados fatores protetores foram identificados. O uso de anticoncepcionais orais (ACO) diminuiu o risco de câncer ovariano, com proteção crescente conferida por duração de uso mais longa. O risco é reduzido a metade por 15 anos de uso e a

proteção persiste após descontinuar a medicação, embora os efeitos tornem-se atenuados com o passar do tempo. ACOs de dose baixa, com $\leq 35 \mu\text{g}$ de etinilestradiol, são tão eficazes quanto os ACOs de dose mais alta. As mulheres que se submeteram à ligadura tubária tinham um risco diminuído por cerca de um terço até a metade, com o efeito sendo sinérgico com uma história de uso de ACOs. Contudo, deve-se tomar cuidado ao se sugerir isso como uma medida preventiva, especialmente em pacientes com síndromes hereditárias, porque as malignidades ocultas dentro das trompas de Falópio estão muitas vezes presentes em mulheres que carregam uma mutação genética. A amamentação e o uso de progesterona também mostraram ter um efeito protetor.

Um fator ambiental, tabagismo atual ou no passado aumenta o risco de câncer ovariano mucinoso, mas não de outros tipos de CEO. A contribuição de dieta é incerta, visto que muitos estudos publicados possuem desvios potenciais. Os efeitos do exercício também estão sem uma relação clara para o risco de câncer ovariano. A obesidade pode levar a um risco aumentado de câncer ovariano. Estudos prévios implicaram o uso de talco como fator para um pequeno aumento no risco de câncer ovariano, embora estudos recentes não tenham substantiado isso.

A prevenção por métodos de rastreamento atualmente não é possível. A falta de sensibilidade ou de especificidade dos testes disponíveis nega seu uso para identificar mulheres com risco de desenvolver câncer ovariano e, portanto, o rastreamento por qualquer modalidade não é recomendado.

► Redução de risco em mulheres com síndromes familiares de câncer ovariano

Um dos fatores de risco mais fortes para câncer ovariano é uma história familiar da doença. Uma genealogia familiar de pelo menos três gerações deve ser avaliada por um geneticista para fornecer aconselhamento e consentimento para teste genético potencial. Embora uma mulher com uma história familiar de câncer ovariano tenha um risco pessoal aumentado no transcorrer da vida de 2-6%, as mulheres com uma síndrome familiar de câncer ovariano têm o risco significativamente mais alto de 25-50%.

Os esforços para encontrar rastreamento efetivo, por meio do uso de ultrassonografia ou de técnicas multimodais que compreendem marcadores humorais, foram decepcionantes. Assim, a salpingo-ooforectomia bilateral (SOB) tem sido defendida para reduzir o risco para pacientes com uma síndrome familiar de câncer ovariano. Esse procedimento leva a uma redução significativa no risco de câncer ovariano (80-90% para portadoras de *BRCA*) bem como mortalidade global diminuída; contudo, os ganhos na expectativa de vida são dependentes da idade no momento do procedimento, com pouco ganho para mulheres que se submetem ao procedimento após os 60 anos de idade. A decisão para prosseguir com SOB profilática requer uma discussão cuidadosa de consequências de infertilidade e de menopausa prematura. Muitos sugerem realizar o procedimento logo que a idade fértil estiver completa ou por volta dos 35 anos.

Uma medida preventiva alternativa pode ser o uso de ACOs contendo uma progestina de alta potência. Embora os resultados tenham sido mistos, a maioria mostra uma redução apropriada no risco de câncer ovariano nessas mulheres.

Mourits MJ, de Bock GH. Managing hereditary ovarian cancer. *Maturitas* 2009;64:172. PMID: 19811881.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O CEO de estágio inicial está associado com sintomas vagos ou mal-definidos, que muitas vezes não são graves o suficiente para induzir uma mulher a procurar assistência médica. Para doença em estágio tardio, que é responsável por mais de 70% de todos os diagnósticos, os sintomas mais comuns incluem circunferência abdominal aumentada, dor pélvica ou abdominal, distensão abdominal, sintomas urinários de frequência ou urgência, ou saciedade precoce. Ocasionalmente as pacientes terão náusea ou anorexia secundária a ascite ou metástases no intestino. As pacientes também podem se apresentar com dispneia devido a efusões pleurais. Raramente as pacientes se apresentam com fenômenos paraneoplásicos como degeneração cerebelar subaguda, ceratoses seborreicas (sinal de Leser-Trelat), síndrome de Trousseau (tromboflebite migratória), ou hipercalcemia de malignidade.

Aproximadamente 15% das pacientes em idade fértil irão apresentar anormalidades menstruais. O sangramento vaginal anormal pode ocorrer na presença de um carcinoma endometrial simultâneo ou como uma consequência de doença metastática para o trato genital inferior. Androgênios ou estrogênios em excesso podem estar presentes devido à estimulação das células da teca, da granulosa ou hiliares normais que circundam a neoplasia ou devido à secreção por um tumor de célula germinativa ou tumor do estroma ou de cordão sexual. A hiperplasia estromal ovariana ou hipertecose também pode estar associada com produção de androgênio em excesso.

Um exame pélvico muitas vezes irá revelar uma massa anexial sólida, fixa, irregular. Massas císticas unilaterais em mulheres de idade fértil são benignas em até 95% dos casos. Essas massas, particularmente quando $< 6\text{-}8\text{ cm}$ de tamanho, são observadas ao longo de um ciclo menstrual, porque muitas representam cistos funcionais que se resolvem espontaneamente. Uma massa crescente ou uma que está associada com dor merece intervenção imediata. Uma massa anexial cística, um pouco imóvel, pode representar uma hidrossalpinge ou um abscesso tubo-ovariano. Massas fixas, bilaterais, e massas firmes com nodularidade são sugestivas de uma malignidade ovariana, porém não diagnósticas (Quadro 50-3).

Quadro 50-3 Características a serem observadas no exame físico de uma massa pélvica

	Benigna	Maligna
Localização	Unilateral	Bilateral
Mobilidade	Móvel	Fixa
Consistência	Cística	Sólida ou firme
Fundo de saco	Lisa	Nodular

Embora várias lesões benignas também possam apresentar achados similares, a presença de ascite ou de uma massa abdominal superior é muito sugestiva de câncer ovariano. A distensão abdominal é um dos achados mais comuns. A presença de plenitude no flanco e de maciez mutável implica a presença de ascite ou de uma massa pelvicoabdominal grande. Junto com esses sinais, a percussão timpânica observada sobre a região lateral do abdome é consistente com uma massa grande que desloca o intestino para a periferia. Em contrapartida, uma nota de percussão timpânica central é sugestiva de ascite. A eversão recente do umbigo em uma paciente com distensão abdominal pode resultar de um aumento na pressão intra-abdominal secundária à ascite.

Um exame retal que avalia a presença de sangue oculto nas fezes também deve ser realizado em razão da possibilidade de uma malignidade gastrointestinal primária com metástases para o ovário. De forma semelhante, um exame de mama deve ser realizado, e a presença de uma massa na mama indica uma mamografia, devido à possibilidade de um câncer de mama primário com metástases ovarianas. Atenção particular deve ser dada às áreas de sustentação de linfonodos, particularmente as áreas supraclavicular e inguinal. A doença metastática para a pele raramente ocorre na presença de câncer ovariano. O nódulo da Irmã Mary Joseph refere-se a um implante metastático no umbigo.

Para pacientes com carcinoma da trompa de Falópio, a apresentação normalmente ocorre na quinta ou sexta década de vida, e os sinais e sintomas são muitas vezes similares àqueles observados em pacientes com câncer ovariano. De fato, é difícil diferenciar carcinomas tubários de ovarianos pré-operatoriamente. Observa-se que menos de 15% das pacientes possuem a tríade clássica de sinais e sintomas associados com câncer de trompa de Falópio, incluindo **hidropsia intermitente da trompa** (uma secreção vaginal aquosa), dor pélvica e uma massa anexial palpável. A citologia vaginal positiva na ausência de neoplasia endometrial ou cervical sugere a possibilidade de um câncer tubário, mas isso raramente é diagnóstico.

B. Achados laboratoriais

O marcador tumoral mais bem caracterizado no CEO é o antígeno-125 do câncer (CA-125). CA-125 é uma glicoproteína secretada presente no epitélio amniótico e celômico e seu nível pode ser detectado no soro usando imunoensaio. O limite superior ao normal aceito é 35 UI/mL, mas este é um *cutoff* um tanto arbitrário. O CA-125 é elevado em muitas pacientes com câncer ovariano, especialmente com histologia serosa, mas também é elevado em outras malignidades como câncer pancreático, de colo, de mama, de estômago, de trompa ou endometrial. Além disso, ele também é elevado em certas condições benignas como endometriose, leiomioma, ou doença inflamatória pélvica, embora raramente acima de 200 UI/mL. Portanto, pode ser um adjunto útil em mulheres na pós-menopausa, mas não muito útil nas mulheres na pré-menopausa devido à baixa incidência de CEO e maior incidência de lesões benignas. Adicionalmente, um CA-125 normal não exclui o diagnóstico de câncer e não representa uma razão para retardar a cirurgia.

Em meninas e adolescentes que apresentam uma massa anexial, AFP sérica, lactato desidrogenase (LDH) e hCG devem ser

Quadro 50-4 Características ultrassonográficas para ajudar no diagnóstico de massas anexiais benignas e malignas

Benignas	Malignas
Cisto simples, < 10 cm de tamanho	Sólida ou sólida e cística
Septações < 3 mm de espessura	Septações múltiplas < 2 mm
Unilateral	Bilaterais
Calcificação, especialmente dentes	Ascite
Sobreposição dependente da gravidade de conteúdos do cisto	

mensurados como biomarcadores potenciais devido à maior probabilidade de um tumor maligno de células germinativas.

Em todas as pacientes, um hemograma total, teste de eletrólitos no soro e nível de hCG devem ser obtidos. Para pacientes com ascite aparente, uma paracentese não é defendida como um procedimento de rotina uma vez que insuficiência renal, cardíaca e hepática foram excluídas. Resultados falso-negativos podem ocorrer em até 40% das pacientes com doença intra-abdominal disseminada. Em contrapartida à paracentese, a toracocentese diagnóstica para citologia é recomendada para estadiamento; a presença de uma efusão pleural maligna confirma doença de estágio IV.

C. Exames de imagem

A ultrassonografia pélvica ajuda a delinear a presença de uma massa anexial benigna ou maligna, (Quadro 50-4) e inúmeros sistemas de escores diferentes têm sido usados, embora não haja sistema padronizado para avaliação de massas ovarianas. As características típicas de câncer ovariano incluem um componente sólido, que é muitas vezes nodular ou papilar, septações e ascite. A angiogênese que acompanha malignidade resulta em anormalidades vasculares e fluxo sanguíneo aumentado comparado com a arquitetura vascular e padrões de fluxo sanguíneo em lesões não malignas. A adição de estudos com Doppler colorido que avaliam os padrões vasculares de massas anexiais melhora a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico radiográfico de lesões benignas e malignas. Contudo, mesmo quando combinados com achados laboratoriais ou físicos, a ultrassonografia é limitada para fazer um diagnóstico definitivo e a cirurgia é requerida para documentar a malignidade histologicamente.

A caracterização de massas anexiais por tomografia computadorizada (TC) ou por ressonância magnética (RM) pode fornecer informação clinicamente útil em casos seletos. O exame de TC fornece informação sobre as estruturas retroperitoneais além dos órgãos pélvicos. A RM pode adicionar mais informação quanto à natureza da neoplasia ovariana. Devido ao alto custo e ao benefício questionável, esse procedimento diagnóstico raramente é usado para tumores ovarianos. Contudo, ele pode ser de particular benefício na avaliação de pacientes grávidas, porque evita exposição à radioterapia para o feto.

Uma paciente com suspeita de malignidade ovariana deve realizar uma radiografia do tórax para excluir doença

parenquimal metastática e para detectar uma efusão pleural. Se a paciente observar uma mudança nos hábitos intestinais ou um exame de fezes guáico-positivo for detectado, deve-se obter um enema baritado. As pacientes que parecem ter câncer ovariano avançado, evidenciado por uma massa pélvica nodular com ou sem ascite, podem, na verdade, ter câncer de colo. Devido aos elos genéticos entre câncer ovariano, câncer de colo e câncer de mama, uma paciente com suspeita de malignidade ovariana também deve se submeter a uma mamografia de rastreamento.

Twickler DM, Moschos E. Ultrasound and assessment of ovarian cancer risk. *AJRAm J Roentgenol* 2010;194:322. PMID: 20093591

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de uma massa pélvica é influenciado pela idade da paciente, pelas características da massa no exame pélvico e pela aparência radiográfica da massa. Em geral, a criança pré-pubescente e a mulher na pós-menopausa têm maior risco de uma neoplasia ovariana maligna. A mulher em idade fértil tem mais probabilidade de ter um cisto ovariano funcional ou endometrioma. Embora os cistos funcionais sejam normalmente móveis, os endometriomas e os abscessos tubo-ovarianos podem se apresentar como uma massa anexial fixa, sólida e irregular.

Os **teratomas maduros** ou dermoides são neoplasias ovarianas comuns, que ocorrem primariamente em mulheres entre 20 e 30 anos de idade. Eles representam a neoplasia mais comum diagnosticada durante a gravidez. Menos de 1% de todos os teratomas são malignos.

Um fibroma ovariano é outro tumor benigno notável devido a sua associação com a síndrome de Meig. A síndrome de Meig refere-se à ocorrência de fibroma ovariano, ascite e efusão pleural, que coletivamente imita a apresentação de câncer ovariano.

Para massas diagnosticadas por ultrassonografia, patologias como fibromas pediculados, hidrossalpinge, cisto de inclusão peritoneal e cistos paraovarianos também precisam ser consideradas. A persistência de achados ultrassonográficos em um exame repetido após 4-6 semanas pode ajudar a reduzir o índice falso-positivo associado com massas ovarianas.

Givens V, Mitchell GE, Harraway-Smith C, Reddy A, Maness DL; Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician* 2009;80:815. PMID: 19835343.

► Complicações

A maioria das complicações por câncer ovariano surge secundária a metástases. As metástases muitas vezes surgem de esfoliação para dentro da cavidade peritoneal e depois migram ao longo do padrão circulatório de líquido peritoneal a partir da goteira parietocólica direita em direção à região superior do abdome. Além disso, pode ocorrer disseminação hematogênica. A protuberância do tumor, especialmente dentro do omento, pode levar a obstrução intestinal ou déficits nutricionais. A remoção da massa pode produzir deslocamentos significativos de líquidos em mulheres com câncer ovariano avançado.

As pacientes têm um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) se existir doença metastática, comorbidades médicas, ou histologia de célula clara. Além disso, os primeiros três meses após o diagnóstico fornecem um risco aumentado de TEV. Para pacientes que se submetem à intervenção cirúrgica, administra-se profilaxia para TRV.

► Tratamento

A. Intervenção cirúrgica para cânceres ovarianos epiteliais

O estadiamento cirúrgico e a remoção do tumor são requeridos para todas as pacientes, a menos que a condição clínica da paciente limite a intervenção cirúrgica. O estadiamento cirúrgico inicial fornece o diagnóstico histológico definitivo, bem como a extensão da doença. Obter o verdadeiro estágio da doença permite tratamento apropriado e prognóstico subsequente. O Quadro 50-5 lista o estadiamento atual do câncer ovariano aprovado pela International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

Intraoperatoriamente, vários aspectos que auxiliam na diferenciação de massas anexiais malignas de benignas foram descritos (Quadro 50-6). Contudo, o exame macroscópico de uma massa nunca é um substituto para exame histológico. Sempre que a patologia de uma massa pélvica ou anexial estiver em questão, um estudo patológico de congelação deve ser solicitado. Nas mãos de patologistas experientes, diagnósticos falso-positivos e falso-negativos ocorrem em < 5% dos casos. As pacientes diagnosticadas com câncer ovariano devem se submeter a estadiamento cirúrgico para reduzir a quantidade de doença e avaliar a extensão da propagação. A remoção do tumor primário, bem como da doença metastática associada, é referida como redução de volume do tumor ou cirurgia citorrredutora. Nos estádios iniciais e quando a fertilidade é desejada, a remoção dos anexos envolvidos isolados pode ser considerada.

O estadiamento cirúrgico para câncer ovariano é realizado por laparotomia. A recuperação inicial de ascite ou de líquido livre na pelve é enviada para avaliação citológica. Se não houver líquido livre, "lavagens peritoneais" são obtidas instilando-se 50-100 mL de solução salina no fundo de saco, nas goteiras parietocólicas e sob cada hemidiafragma. Uma laparotomia exploradora é então realizada de uma maneira sistemática e completa, avaliando os órgãos pélvicos, o omento, os intestinos, o mesentério, a vesícula biliar, o fígado, o diafragma, o baço e todo o peritônio. Os rins, o pâncreas e os linfonodos também são avaliados no retroperitônio. O estadiamento cirúrgico completo do câncer ovariano requer a biópsia de linfonodos pélvicos e para-aórticos. É enfatizado que a palpação das áreas que sustentam nódulos retroperitoneais é imprecisa e não substitui a biópsia e o exame histológico. O Quadro 50-7 lista os procedimentos incluídos no estadiamento cirúrgico do câncer ovariano.

A remoção da carga tumoral também é terapêutica. A extensão da ressecção cirúrgica é dependente do estágio da doença, bem como da idade da paciente. Se possível, deve-se tentar fazer a remoção completa da carga tumoral, visto que a citorrredução favorável ou a redução do volume melhora a quimioterapia sistêmica subsequente; tumores volumosos grandes são muitas vezes

Quadro 50-5 Estadiamento da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

Estádio I		Crescimento limitado aos ovários
	IA	Limitado a um ovário; sem ascite com células malignas; cápsula intacta; sem tumor na superfície externa do ovário
	IB	Limitado a ambos os ovários; sem ascite com células malignas; cápsulas intactas; sem tumor nas superfícies externas dos ovários
	IC	Tumor IA ou IB, mas tumor presente na superfície ovariana externa, cápsula rompida, ou células malignas presentes na ascite ou lavados peritoneais
Estádio II		Crescimento envolvendo um ou ambos os ovários com extensão pélvica
	IIA	Extensão ou metástase para o útero e/ou tubas
	IIB	Extensão para outros tecidos pélvicos
	IIC	Tumor IA ou IB, mas tumor presente na superfície ovariana externa, cápsula rompida ou células malignas presentes na ascite ou lavados peritoneais
Estádio III		Implantes peritoneais fora da pelve e/ou nodos inguinais ou retroperitoneais positivos; metástases hepáticas superficiais; tumor limitado à pelve verdadeira, mas extensão histológica ao intestino delgado ou omento
	IIIA	Tumor macroscopicamente limitado à pelve verdadeira, nodos negativos, mas disseminação das superfícies peritoneais abdominais
	IIIB	Implantes de superfície peritoneal abdominal de ≤ 2 cm histologicamente confirmados; nodos negativos
	IIIC	Implantes abdominais de > 2 cm em diâmetro e/ou nodos inguinais ou retroperitoneais positivos
Estádio IV		Metástase distante; efusão pleural contém evidência citológica de metástase; envolvimento hepático parenquimatoso

Reproduzido, com permissão, da International Federation of Gynecology and Obstetrics. Reimpressa de *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:207-212.

insatisfatoriamente vascularizados e por isso são mais resistentes à quimioterapia e à radioterapia. Massas tumorais grandes também consistem em uma proporção mais alta de células na fase de repouso do ciclo celular. Contudo, mesmo se a ressecção completa não for possível, a diminuição da carga tumoral fornece outros benefícios, como uma melhora nos sintomas (dor abdominal, distensão abdominal, saciedade, ou dispneia) além de uma melhora potencial na competência imune, porque os tumores ovarianos muitas vezes produzem citocinas imunossupressoras.

Em geral, os anexos contralaterais devem ser removidos mesmo quando são macroscopicamente normais. Eles são muitas vezes o local de doença metastática oculta, e existe um risco significativo de câncer subsequente. Exceções para essa

Quadro 50-6 Características intraoperatórias de massas benignas e malignas

Benigna	Maligna
Cisto simples	Aderências
Sem aderências	Ruptura
Superfícies suaves	Ascite
Cápsula intacta	Áreas sólidas
	Áreas de hemorragia ou necrose
	Excrecências papilares
	Massas multiloculadas
	Bilateral

generalização são feitas para mulheres jovens com uma neoplasia ovariana epitelial de estágio I aparente. Se a fertilidade futura for desejada e a paciente for informada sobre um risco mais alto de doença recorrente, uma abordagem cirúrgica mais conservadora pode ser escolhida. A histologia e o grau da neoplasia, bem como os achados no momento da cirurgia, orientam essas decisões. As lesões de estágio I bem-diferenciadas estão associadas com uma taxa de sobrevida em 5 anos muito melhor do que as lesões moderada e insatisfatoriamente diferenciadas. Neoplasias mucinosas e endometrioides são associadas com um

Quadro 50-7 Procedimento para estadiar e remover o câncer ovariano

Avaliação do líquido livre peritoneal	Coletar e enviar para avaliação citológica
Lavados peritoneais se não livre de líquido	Instilar 50-100 mL de solução salina para coletar do fundo de saco calhas para-aórticas e diafragma bilateral
Avaliação exploratória da pelve e abdome	Avaliar sistematicamente órgãos pélvicos, peritônio, omento, intestino, mesentério, fígado, vesícula biliar
Biópsia	Todas as lesões ou adesões suspeitas a sofrerem biópsia
Ressecção tumoral	Biópsias múltiplas obtidas do fundo de saco, calhas para-aórticas, bexiga, mesentério intestinal e diafragma se lesões não forem visualizadas
Histerectomia	Remoção intacta do tumor
Ressecção do omento	Do colo transversal
Nodos avaliados	Biópsia
Nodos retroperitoneais	Biópsia, ressecção se suspeitos
Nodos da artéria para-aórtica, mesentéricos	Biópsia, ressecção se aumentados
Nodos pélvicos	Biópsia, ressecção se aumentados
Cirurgia de citorredução	Remover todas as doenças visíveis

melhor prognóstico do que os carcinomas serosos e de célula clara do ovário. Se a secção congelada durante a cirurgia não revelar um diagnóstico confiável de malignidade, o procedimento cirúrgico deve ser limitado até os resultados da patologia serem finalizados.

Uma omentectomia infracólica é recomendada, mesmo na ausência de envolvimento de tumor amplo, porque é um local comum de doença metastática microscópica. A remoção do omento facilita a distribuição de agentes intraperitoneais, pode diminuir a taxa de acúmulo de ascite pós-operatoria e fornece um paliativo para pacientes com metástases no omento.

Uma histerectomia é geralmente realizada, porque o útero é um local comum para doença metastática. Também há um risco de câncer endometrial simultâneo em pacientes com carcinoma endometriode do ovário. Além disso, a remoção do útero facilita exames de acompanhamento subsequentes e previne problemas potenciais secundários ao sangramento uterino.

B. Intervenção cirúrgica para neoplasias de células germinativas

Em contrapartida às neoplasias ovarianas epiteliais, muitas neoplasias de células germinativas estão em estágio inicial no momento do diagnóstico. Essa observação, em conjunto com a incidência baixa de bilateralidade e a idade jovem da maioria das pacientes, para as quais a fertilidade futura é desejada, influencia o manejo cirúrgico desse grupo de neoplasias. Para mulheres jovens com uma neoplasia de células germinativas do ovário, a remoção dos anexos envolvidos com preservação dos anexos contralaterais e do útero geralmente é defendida. Em razão da baixa incidência de bilateralidade, a biópsia do ovário contralateral não é recomendada, devido ao risco de aderências peritubárias e periovarianas. O estadiamento cirúrgico completo de neoplasias de células germinativas é o mesmo para as neoplasias ovarianas epiteliais e deve ser realizado em todos os casos.

Determinadas características únicas às neoplasias da célula germinativa produzem um impacto sobre seu manejo cirúrgico. O disgerminoma do ovário tem uma propensão à metástase para os linfonodos pélvicos e para-aórticos na ausência de outra evidência de doença metastática. A execução de uma biópsia destas estruturas é particularmente importante. O tumor do seio endodérmico do ovário é a neoplasia de crescimento mais rápido, conhecida por ocorrer em qualquer local. Este diagnóstico deve ser considerado em uma mulher jovem com uma massa pélvica ou abdominal de rápido aumento. O teratoma imaturo do ovário pode se apresentar com numerosos implantes peritoneais consistentes com a doença metastática. É importante amostrar adequadamente essas lesões para determinar se elas contêm ou não elementos malignos.

C. Intervenção clínica para o câncer epitelial ovariano

Após a intervenção cirúrgica inicial e o estadiamento definitivo, o tratamento subsequente pode ser estabelecido. Quase todas

as pacientes com CEO receberão quimioterapia. Uma exceção é para a doença de estágio IA e tumores de grau 1, em que uma discussão dos riscos e benefícios da quimioterapia deve ser empreendida, porque a quimioterapia após o tratamento cirúrgico inicial pode não ter influência sobre a sobrevida. Para todos os outros estádios, a quimioterapia é indicada. Os agentes que se mostraram ativos contra o CEO incluem cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida e paclitaxel. A combinação de terapias se demonstrou superior ao tratamento com agente único. Na maioria dos casos, a quimioterapia é iniciada em 4-6 semanas após a intervenção cirúrgica. A administração precoce não mostrou fornecer benefícios.

Atualmente o esquema mais efetivo usa uma combinação de paclitaxel e carboplatina. Esta combinação tem substituído o antigo tratamento com ciclofosfamida e cisplatina, porque ela se mostrou mais eficaz em uma série de ensaios clínicos. Um esquema típico inclui administração sistêmica de carboplatina e paclitaxel por 6 ciclos em intervalos de 3 semanas. As toxicidades potenciais deste tratamento incluem náusea, vômito, diarreia, alopecia, nefrotoxicidade e mielossupressão (ver Capítulo 52).

A carboplatina é um análogo da platina de segunda geração que mostra eficácias clínicas e taxas de sobrevida similares à cisplatina quando usada em combinação com paclitaxel. Contudo, a frequência dos efeitos colaterais gastrintestinais e a neurotoxicidade associada com a carboplatina foram consideradas mais baixas em comparação com a cisplatina.

A rota de administração pode variar dependendo do estágio. As pacientes com CEO de estágio III com citorredução idealmente conduzida recebem administração intravenosa (IV) sistêmica ou intraperitoneal (IP) dos agentes quimioterápicos. A rota IP mostrou aumentar a sobrevida, embora também se observe um aumento nos efeitos colaterais. Para pacientes com doença com citorredução não ideal ou de estágio IV, a administração IV sistêmica é a rota preferida.

Ocasionalmente, a quimioterapia será oferecida em pacientes com estágio IV antes do estadiamento cirúrgico. Isto é chamado de quimioterapia neoadjuvante e pode ser útil para diminuir a carga tumoral, reduzindo, desse modo, as morbidades associadas com a ressecção cirúrgica da doença avançada. Isto também pode aumentar a possibilidade de redução de volume ideal.

A avaliação da resposta à combinação de quimioterapia é baseada no exame físico, nas mudanças no tamanho das lesões palpáveis ou radiograficamente mensuráveis e nas mudanças no nível de CA-125. Embora o nível de CA-125 pré-operatório não se correlacione com a carga tumoral, as mudanças na resposta à quimioterapia parecem ser de algum benefício prognóstico. Um CA-125 elevado (> 35 UI/mL) prediz doença persistente em uma segunda verificação em mais de 97% das pacientes. Contudo, um nível de CA-125 normal não exclui por completo a possibilidade de doença residual, subclínica.

A maioria das pacientes desenvolve resistência aos esquemas com base na platina durante o curso do tratamento. A terapia de salvação para o câncer ovariano raramente é curativa, embora o prolongamento significativo da sobrevida possa ser atingido em algumas instâncias. A resposta ao retratamento com

quimioterapia baseada na platina é influenciada pelo intervalo de tempo entre a conclusão do esquema inicial e a recorrência subsequente da doença: quanto maior o intervalo, maior é a probabilidade de resposta benéfica, com a resistência à platina definida como recorrência < 6 meses após a conclusão da quimioterapia de combinação ou progressão no tratamento.

D. Intervenção clínica para neoplasias da célula germinativa

Significativos avanços têm sido feitos no tratamento de neoplasias da célula germinativa do ovário. Uma vez associadas às taxas de sobrevida em 5 anos de < 20-30%, estas neoplasias são agora consideradas curáveis na maioria dos casos após a introdução e refinamento da quimioterapia de combinação.

O disgerminoma é a neoplasia mais sensível à radioterapia identificada. Historicamente, ele tem sido tratado com a radioterapia abdominal total, com excelentes resultados. Mais recentemente, a quimioterapia com esquemas contendo cisplatina tem sido administrada com excelentes resultados. Uma vantagem significativa da quimioterapia é o potencial de preservar o futuro potencial reprodutivo quando comparada à radioterapia.

As outras neoplasias das células germinativas são raras, e a quimioterapia e a duração da terapia ideais não foram estabelecidas. Esquemas como vimblastina/bleomicina/cisplatina, vincristina/dactinomicina/ciclofosfamida e bleomicina/etoposido/cisplatina têm sido usados com resultados estimulantes. A resposta à quimioterapia é baseada no exame físico e na diminuição nos marcadores tumorais séricos, se inicialmente elevados.

E. Radioterapia

Com respeito às neoplasias da célula germinativa, a radioterapia tem sido usada com sucesso no tratamento de pacientes com disgerminoma. Para pacientes com CEO, a radioterapia desempenha um papel limitado principalmente devido ao dano da radioterapia ao intestino delgado, fígado e rins. Radioisótopos como o fósforo-32 intraperitoneal podem ser de benefício em pacientes com doença de estágio IC e para aquelas com reintervenções cirúrgicas microscopicamente positivas.

F. Intervenção para os cânceres da tuba uterina

A terapia cirúrgica para o carcinoma da tuba uterina é idêntica àquela recomendada para o CEO. Além disso, o mesmo tipo de estadiamento cirúrgico deve ser feito pela simples razão de que muitas vezes não fica claro, no momento da cirurgia, se o câncer primário é de origem ovariana ou da tuba uterina. O sistema de estadiamento para o câncer ovariano é muitas vezes aplicado às neoplasias da tuba uterina, embora isto seja mais devido ao hábito do que devido às recomendações da FIGO.

A quimioterapia para o câncer da tuba uterina tem evoluído junto a linhas idênticas às do CEO. O esquema de quimioterapia atualmente usado é similar àquele do CEO e inclui quimioterapia de combinação com platina. A radioterapia também pode ser usada em casos selecionados sem doença residual após a

cirurgia. Como existem poucos dados sobre as lesões tubárias bem-estadiadas, não está claro se as pacientes com doença de estágio inicial se beneficiam da terapia adjuvante.

G. Terapias alternativas

Uma série de terapias alternativas tem sido aplicada para o tratamento do CEO. Citocinas como a interleucina-2 e o interferon- γ , isoladas ou em combinação com a quimioterapia, têm mostrado alguns efeitos promissores. Anticorpos monoclonais direcionados contra os antígenos associados ao câncer ovariano, incluindo CA-125, HMFG (globulina do leite humano) e HER-2/*neu*, foram usados com respostas clínicas variáveis. Recentemente, os anticorpos contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) têm mostrado eficácia em pacientes com câncer ovariano. Os anticorpos antiEGF estão atualmente sendo testados em combinação com carboplatina e paclitaxel na quimioterapia de primeira linha para pacientes de câncer ovariano. Ensaios de terapia gênica têm usado diferentes abordagens antitumorais, incluindo a liberação do gene supressor tumoral p53 via adenovírus recombinante nas cavidades peritoneais. Os ensaios iniciais não mostraram resposta clínica significativa, principalmente como resultado da ineficiência da transferência de gene intraperitoneal e intratumoral.

Gardner GJ. Ovarian cancer cytoreductive surgery in the elderly. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10:171. PMID: 19806460.

Marchetti C, Pisano C, Facchini G, et al. First-line treatment of advanced ovarian cancer: current research and perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:47. PMID: 20014885.

Schwartz PE. Contemporary considerations for neoadjuvant chemotherapy in primary ovarian cancer. *Curr Oncol Rep* 2009;11:457. PMID: 19840523.

► Prognóstico

O câncer ovariano é a segunda malignidade ginecológica mais comum, ainda a causa mais comum de morte em mulheres com tal malignidade. O prognóstico para pacientes com câncer ovariano é primariamente relacionado com o estágio da doença (Quadro 50-8). Dentro de cada estágio da doença, outros fatores como um tipo celular e resposta à quimioterapia também são importantes na determinação da sobrevida livre da doença e na sobrevida global. Em geral, pacientes com neoplasias diploides, bem diferenciadas, com uma fração de fase S de < 8-10%, se saem melhor do que as pacientes que têm neoplasias muito pouco diferenciadas, aneuploides, de rápida proliferação (p. ex., fração de fase S).

Em geral, os tumores da célula germinativa estão associados com taxas de sobrevida em 5 anos melhores do que as neoplasias ovarianas epiteliais. As pacientes com disgerminoma têm uma taxa de sobrevida de 5 anos de 95%. Os teratomas imaturos estão associados com taxas de sobrevida de 70-80%. Um tumor do seio endodérmico está associado com uma taxa de sobrevida em 5 anos de 60-70%. O carcinoma embrionário, o coriocarcinoma e o poliembrioma são lesões extremamente raras, e fica difícil

Quadro 50-8 Taxas de sobrevida global para pacientes com câncer epitelial ovariano

Estádio	Sobrevida em 1 ano	Sobrevida em 5 anos
I	96-100%	83-90%
II	93-94%	65-71%
III	85-88%	33-47%
IV	72%	19%

avaliar as estimativas de sobrevida em 5 anos. As neoplasias ovarianas epiteliais de baixo potencial de malignidade são caracterizados por taxas de sobrevida em 5 anos de 95%, refletindo seu comportamento biológico moroso e indolente.

O prognóstico para pacientes com carcinoma da tuba uterina é baseado no estágio da doença. A taxa de sobrevida em 5 anos global é de aproximadamente 56%. O prognóstico para a doença de estágio inicial é muito melhor do que para a doença avançada, uma vez que a sobrevida em 5 anos é de 84% com doença de estágio I, 52% com doença de estágio II e 36% com doença de estágio III.

Doenças trofoblásticas gestacionais

Paola Aghajanian, MD

51



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Sangramento uterino no primeiro trimestre
- ▶ Ausência de batimentos cardíacos fetais e estruturas fetais
- ▶ Rápido aumento do útero ou tamanho uterino maior do que o previsto para a idade gestacional
- ▶ Títulos da gonadotrofina coriônica humana maiores do que o esperado para a idade gestacional
- ▶ Expulsão vaginal de vesículas
- ▶ Hiperêmese gravídica
- ▶ Cistos tecaluteínicos
- ▶ Início de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre

▶ Patogênese

O espectro da doença trofoblástica gestacional inclui as molas hidatidiformes (completas e parciais) e a neoplasia trofoblástica gestacional, compreendendo molas invasivas, coriocarcinomas e tumores trofoblásticos do sítio placentário (TTSPs). Estes tumores são únicos no aspecto de que se desenvolvem a partir de um evento de fertilização aberrante e, em razão disso, são provenientes de tecido fetal dentro do hospedeiro materno. Eles são compostos de células sincitiotrofoblásticas e citotrofoblásticas, com a exceção do TTSP, que é derivado das células trofoblásticas intermediárias. Além de serem os primeiros e únicos tumores sólidos disseminados que se provaram altamente curáveis por quimioterapia, eles produzem um marcador tumoral único e característico, a gonadotrofina coriônica humana (hCG).

A. Mola hidatidiforme

A mola hidatidiforme é a forma mais comum de doença trofoblástica gestacional e é de natureza benigna. A sua incidência varia em todo o mundo de 1 em 125 partos no México e em Taiwan, para 1 em 1.500 partos nos Estados Unidos. A incidência é mais alta nas mulheres com menos de 20 anos e mais de 40 anos de idade, em

mulheres nulíparas, em pacientes de baixa condição socioeconômica e nas mulheres cuja alimentação é pobre em proteína, ácido fólico e caroteno. As mulheres do grupo sanguíneo A têm um risco quase 10 vezes maior de desenvolver subsequentemente a neoplasia trofoblástica gestacional do que as mulheres do grupo O engravidadas por parceiros do grupo A. Além disso, as mulheres do grupo sanguíneo AB tendem a ter um prognóstico relativamente pior.

Existem duas formas distintas de mola hidatidiforme: molas completas e parciais. O Quadro 51-1 resume as características clínicas, patológicas e genéticas das duas. Estudos citogenéticos demonstram que as molas completas são geralmente euploides, de origem paterna e positivas para cromatina sexual — 46 XX ou 46 XY. Elas surgem quando um oócito vazio (com núcleo ausente ou inativado) é fertilizado por um espermatozoide haploide que duplica seus cromossomos ou por dois espermatozoides haploides. Uma mola parcial, por outro lado, é triploide — 69 XXY (70%), 69 XXX (27%) ou 69 XYY (3%) —, surgindo quando um oócito com um núcleo ativo é fertilizado por um espermatozoide duplicado ou por dois espermatozoides haploides. Estes dois processos resultam em um conceito homozigótico com uma propensão para crescimento alterado.

Considera-se que a mola hidatidiforme surge de trofoblastos extraembrionários. As similaridades histológicas entre vesículas molares e vilos coriônicos sustentam a visão de que um é derivado do outro. Estudos morfológicos detalhados de espécimes de histerectomia contendo gestações molares intactas sugerem que a transformação da massa das células internas embrionárias em um estágio anterior à composição da endoderme dá origem às molas hidatidiformes. Neste estágio na embriogênese, a massa celular interna tem o potencial de desenvolver-se em trofoblastos, ectoderma ou endoderma. Se o desenvolvimento normal for interrompido, de modo que a massa celular interna perca sua capacidade de diferenciar-se em ectoderma embrionário e endoderma, uma trajetória de desenvolvimento divergente é produzida. Esta trajetória pode então resultar em produção de mesoderma extraembrionário e vesículas molares com mesoderma primitiva solta em seu núcleo viloso.

Macroscopicamente, uma mola hidatidiforme é caracterizada por múltiplas vesículas tipo cacho de uva preenchendo

Quadro 51-1 Comparação de molas hidatidiformes completas e parciais

	Completa	Parcial
Cariótipo	Diploide (46,XX ou 46,XY)	Triploide (69,XXX ou 69,XXY)
Feto	Ausente	Frequentemente presente
Vilos	Difusamente hidrópicos	Focalmente hidrópicos
Trofoblastos	Hiperplasia difusa	Hiperplasia focal branda
Trofoblasto no local de implante	Atipia difusa	Atipia focal
Imunocoloração por p57, PHLDA2 ¹	Negativa	Positiva
Hemácias fetais	Ausente	Presente
β-hCG (mUI por mililitro)	Alta (> 50.000)	Ligeira elevação (< 50.000)
Frequência dos sintomas clínicos clássicos ²	Comum	Rara
Risco de TTG persistente	20-30%	< 5%

TTG, tumor trofoblástico gestacional.

¹ PHLDA2 é o produto de um gene paternalmente impresso, maternalmente expresso e corado por imuno-histoquímica p57. As molas completas têm coloração negativa, na medida em que seu genoma é exclusivamente paterno e não pode expressar PHLDA2.

² Hiperêmese, hipertireoidismo, aumento uterino excessivo, anemia e pré-eclâmpsia. A frequência destes sintomas tem diminuído como uma consequência do diagnóstico mais precoce de gestações molares por meio da avaliação dos níveis de hCG e da ultrassonografia.

e distendendo o útero, geralmente na ausência de um feto intacto (Fig. 51-1). A maioria das molas hidatidiformes é reconhecível no exame macroscópico, mas algumas são pequenas e podem parecer ser abortos comuns. Microscopicamente, as molas podem ser identificadas por meio de três achados clássicos: edema do estroma viloso, vilos avasculares e ninhos de elementos trofoblásticos em proliferação circundando os vilos (Figs. 51-2 e 51-3). A probabilidade de sequelas malignas é mais alta nas pacientes cujas células trofoblásticas mostram proliferação aumentada e anaplasia. Embora os estudos histológicos do trofoblasto forneçam alguma base para a predição de um curso benigno ou maligno para a mola, a correlação não é absoluta.

Hoje, com a detecção mais precoce, a apresentação patológica clássica das gestações molares é menos comum. Portanto, pode ser mais difícil fazer a diferenciação histológica entre uma mola completa, uma mola parcial e um aborto hidrópico não molar. O uso da citometria de fluxo pode determinar a ploidia (p. ex., diploide *versus* triploide). Além disso, a coloração por imuno-histoquímica p57 pode ser usada para corar o PHLDA2, um produto de gene paternalmente impresso, maternalmente expresso que está ausente nas molas completas, mas presente nas molas parciais e nos abortos hidrópicos.

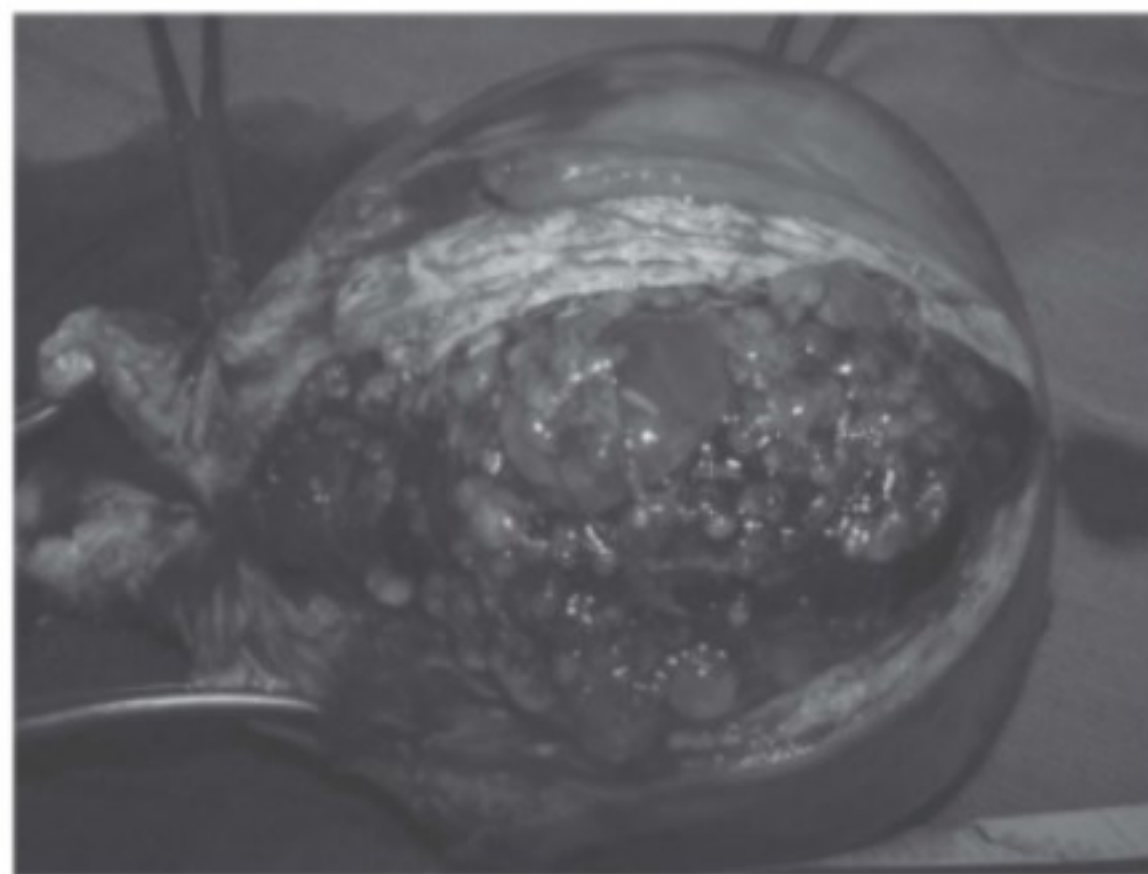
B. Mola invasora

A mola invasora é relatada em 10-15% das pacientes que tiveram uma mola hidatidiforme. Embora considerada uma neoplasia benigna, a mola invasora, como seu nome indica, é localmente invasiva e invade o miométrio e estruturas adjacentes. Além disso, ela tem o potencial de penetrar completamente no miométrio e causar ruptura uterina subsequente e hemoperitônio. Contudo, ela possui a capacidade de regredir espontaneamente. Os achados microscópicos são similares àqueles da mola hidatidiforme.

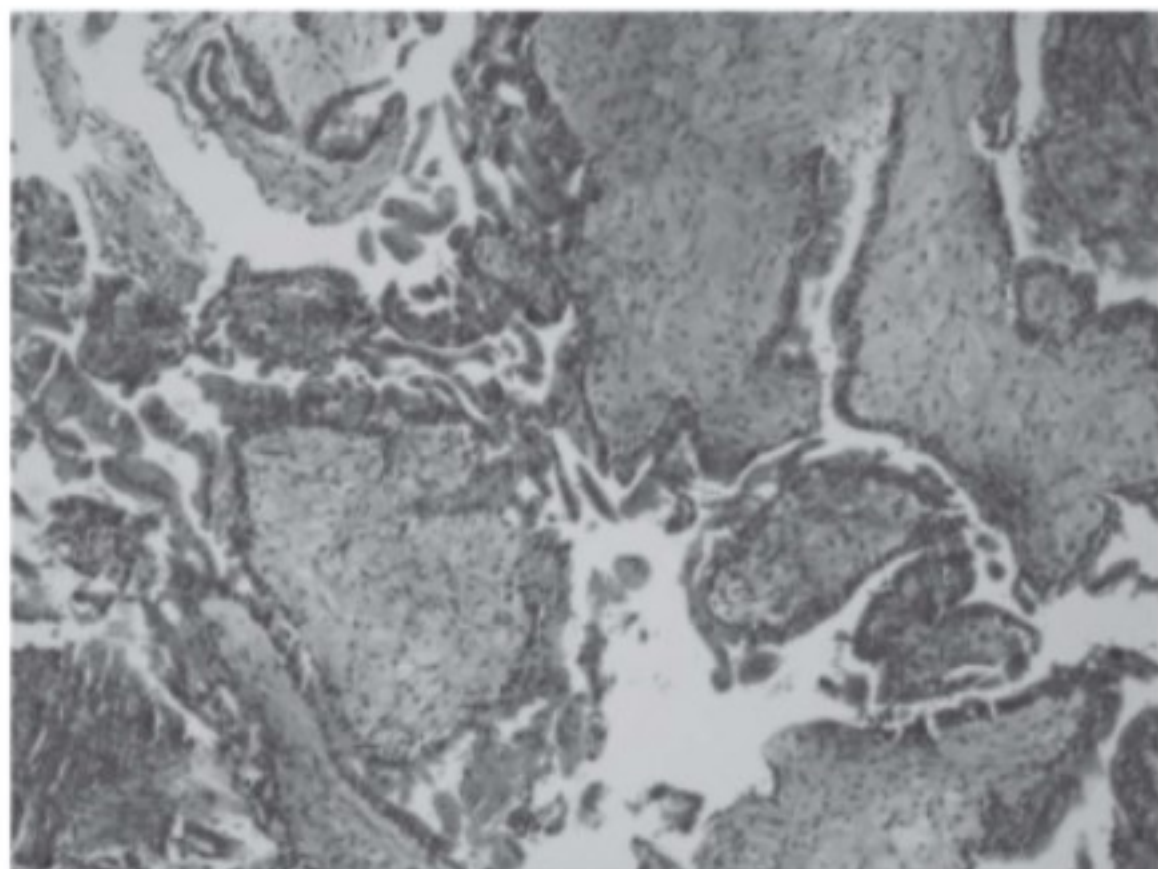
Como o miométrio adequado raramente é obtido na curetagem e menos histerectomias estão sendo executadas nas pacientes com doença trofoblástica, o diagnóstico é feito com menos frequência por meio da análise histológica.

C. Coriocarcinoma

O coriocarcinoma é relatado em 2-5% de todos os casos de neoplasia trofoblástica gestacional. A incidência nos Estados Unidos



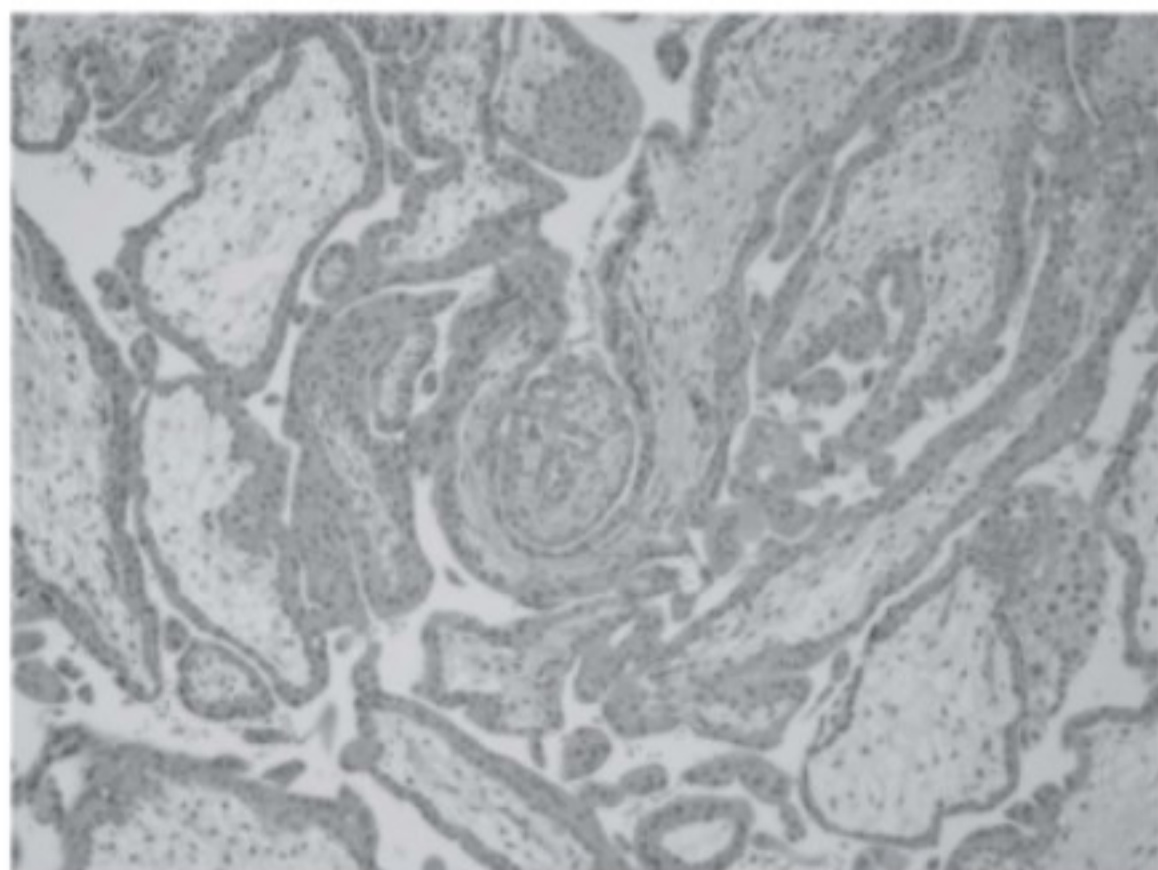
▲ **Figura 51-1** Espécime de histerectomia de uma mola completa com a parede anterior incisada, demonstrando as vesículas claras típicas, “em forma de cacho de uva” preenchendo a cavidade uterina. A histerectomia foi executada como tratamento primário para uma gestação molar. (Reproduzida, com permissão de *Emiliano Chavira, MD.*)



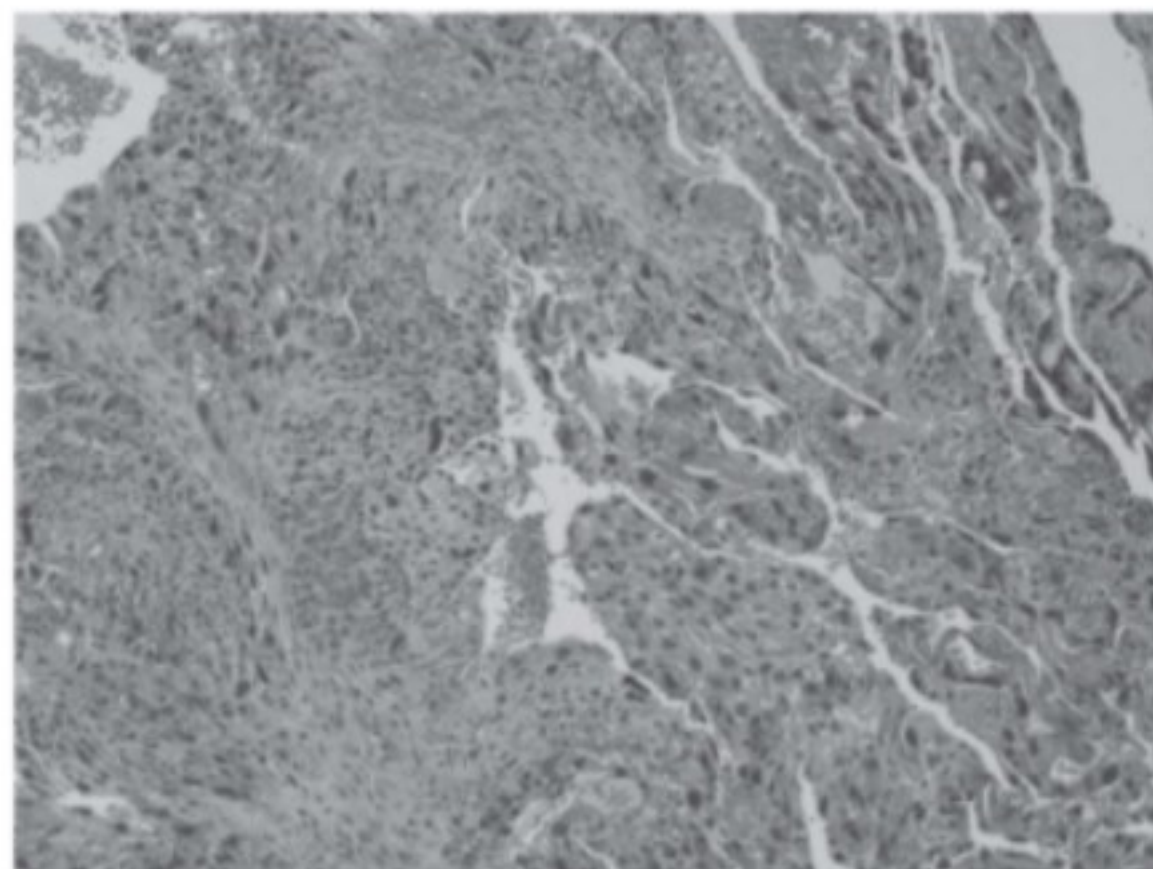
▲ **Figura 51-2** Uma mola completa caracterizada por vilos coriônicos aumentados, avasculares, com proliferação citotrofoblástica e sinciotrofoblástica exuberante. Magnificada 100 vezes. (Reproduzida, com permissão, de *Wenxue Xing, MD.*)

é de 1 em 40.000 gestações, mas é mais alta na Ásia. Ele pode ser acompanhado ou seguir qualquer tipo de gestação. Em cerca de metade dos casos de coriocarcinoma, o evento gestacional antecedente é uma mola hidatidiforme. Outros 25% seguem uma gestação a termo e os 25% restantes ocorrem após um abortamento.

O coriocarcinoma é um tumor epitelial puro composto de células sinciotrofoblásticas e citotrofoblásticas. Ele geralmente se apresenta como sangramento vaginal tardio no período de pós-parto. Útero aumentado, ovários aumentados e lesões vaginais podem ser observados durante o exame físico.



▲ **Figura 51-3** Uma mola parcial mostrando uma população bifásica de vilos pequenos, de aparência normal, e aumentados com contornos irregulares. Os vilos grandes exibem proliferação sinciotrofoblástica de leve à moderada. As hemácias fetais podem ser reconhecidas nos capilares dos vilos. Magnificada 100 vezes. (Reproduzida, com permissão, de *Wenxue Xing, MD.*)



▲ **Figura 51-4** Este coriocarcinoma demonstra a proliferação trofoblástica avilosa típica que caracteriza esta neoplasia. As massas de citotrofoblastos acentuadamente atípicos estão intimamente associadas com sinciotrofoblastos multinucleados. As figuras mitóticas são prontamente identificadas. Magnificada 100 vezes. (Reproduzida, com permissão, de *Wenxue Xing, MD.*)

A avaliação histológica do tumor revela folhas ou focos de trofoblastos em uma base de hemorragia e necrose, mas sem vilos (Fig. 51-4). A avaliação do tecido trofoblástico seguindo ou acompanhando a gravidez pode se provar difícil devido às similaridades histológicas dos padrões trofoblásticos na gestação bem inicial e no coriocarcinoma. Consequentemente, o espécime da curetagem deve ser processado em sua totalidade, uma vez que o espécime pode conter apenas áreas pequenas, isoladas de coriocarcinoma. Um diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma em qualquer local é uma indicação para o tratamento imediato após a confirmação por medidas de excreção de gonadotrofina.

D. Tumor trofoblástico de sítio placentário

O TTSP é uma rara variante do tumor trofoblástico gestacional. Ele pode surgir de meses a anos após uma mola hidatidiforme ou, menos comumente, após uma gestação a termo normal. O tumor em geral está confinado ao útero, mas invasão local pode ocorrer no miométrio, linfáticos ou vasculatura. Ele sofre metástase tardiamente no seu curso. O TTSP é derivado dos trofoblastos intermediários do leito placentário, com tecido sinciotrofoblástico mínimo ou ausente. Como as células sinciotrofoblásticas estão geralmente ausentes neste tumor, quantidades mínimas de hCG são liberadas em relação à carga tumoral. Contudo, o lactogênio placentário humano é secretado e seus níveis podem ser monitorados para o acompanhamento da resposta à terapia.

► Prevenção

A única maneira de prevenir a ocorrência de doenças trofoblásticas gestacionais é a abstinência de relações sexuais.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O sangramento uterino anormal, geralmente durante o primeiro trimestre, é o sintoma de apresentação mais comum, ocorrendo em mais de 90% das pacientes com gestações molares. Três quartos destas pacientes se apresentam antes do fim do primeiro trimestre. Náusea e vômito foram relatados em 14-32% das pacientes com mola hidatidiforme e podem ser confundidos com náusea e vômito da gravidez ou hiperêmese gravídica. Dez por cento destas pacientes podem sofrer de náusea e vômito fortes o suficiente para exigir uma hospitalização.

Cerca de metade das pacientes terá um tamanho uterino que é maior do que o esperado para sua idade gestacional. Contudo, em um terço das pacientes, o útero pode ser menor do que o esperado. Cistos tecaluteínicos múltiplos causando aumento de um ou ambos os ovários são observados em 15-30% das mulheres com gestações molares. Em cerca de metade destes casos, ambos os ovários estão aumentados e podem ser uma fonte de dor. A involução dos cistos prossegue durante várias semanas e geralmente em paralelo com o declínio dos valores de hCG. Nos estudos, as pacientes com cistos tecaluteínicos parecem ter uma probabilidade maior de desenvolver as sequelas malignas da neoplasia trofoblástica gestacional.

A pré-eclâmpsia no primeiro trimestre ou no início do segundo trimestre — um achado incomum nas gestações normais — tem sido considerada patognomônica para gestação molar. O hipertireoidismo proveniente da estimulação dos receptores de tireotrofina pelo hCG também pode ocorrer em 10% das pacientes, embora a doença seja geralmente subclínica e a maioria das pacientes permaneça assintomática. O tratamento envolve a evacuação da mola. Uma paciente ocasional pode necessitar de uma breve terapia antitireoide.

Devido ao diagnóstico mais precoce das gestações molares, os clássicos sinais e sintomas de apresentação da doença trofoblástica gestacional são agora menos prevalentes. Por exemplo, no New England Trophoblastic Disease Center, a incidência de aumento uterino excessivo, hiperêmese e pré-eclâmpsia foi de 28, 8 e 1%, respectivamente. A incidência de hipertireoidismo e insuficiência respiratória foi insignificante. Embora o número de casos que se apresentam com estes sinais e sintomas clássicos tenha diminuído, a incidência de doença trofoblástica gestacional pós-molar persistente tem permanecido inalterada.

Isso realça a importância de um acompanhamento do hCG pós-molar vigilante. Qualquer mulher com uma história recente de gestação molar, abortamento ou gestação normal que se apresenta com sangramento vaginal ou um tumor em qualquer órgão deve se submeter a um minucioso exame físico e a pelo menos um teste de hCG para garantir que a neoplasia trofoblástica gestacional não é a causa. Isto é de extrema importância, visto que a taxa de cura da neoplasia trofoblástica gestacional adequadamente tratada se aproxima de 90%.

B. Achados laboratoriais

A principal característica das neoplasias trofoblásticas gestacionais é sua capacidade de produzir hCG. Este hormônio pode

ser detectado no soro ou na urina em praticamente todas as pacientes com mola hidatidiforme ou doença trofoblástica maligna e seus níveis se correlacionam intimamente com a presença de células tumorais viáveis. Consequentemente, o monitoramento dos níveis de hCG é uma ferramenta necessária para o diagnóstico, tratamento e vigilância do processo da doença.

A utilidade de um ensaio de gonadotrofina sérica depende do seu título de hCG e da sensibilidade do teste. Hoje, imunoensaios sensíveis e específicos estão disponíveis para diferenciar o hCG do hormônio luteinizante por meio da medida da cadeia β do hCG. Os níveis de β -hCG seriados são mais bem monitorados no mesmo laboratório usando a mesma técnica de imunoensaio.

A taxa de declínio nos títulos de hCG também é importante. As curvas normais de regressão de hCG gestacional pós-molar destacando os níveis de hCG semanais nas pacientes que sofrem remissão espontânea foram construídas, fornecendo, desse modo, uma referência para a comparação de valores aleatórios ou seriados. Na maioria dos casos, os valores de hCG exibem um declínio progressivo para níveis não detectáveis dentro de 14 semanas após a evacuação de uma gestação molar. Se os títulos de hCG sobem ou atingem o platô, deve-se concluir que o tumor viável continua a persistir. Se os níveis de hCG são muito baixos e não respondem ao tratamento, um resultado de hCG falso-positivo ou "hCG fantasma", causado pela reação cruzada dos anticorpos heterofílicos com o teste de hCG, deve ser considerado.

C. Achados de ultrassonografia

A simplicidade, a segurança e a confiabilidade da ultrassonografia a define como método diagnóstico de escolha para pacientes com suspeita de gestação molar. Em uma gestação molar completa, o padrão de ultrassonografia característico consiste em múltiplas áreas hipoeóicas correspondendo a vilos hidrópicos, às vezes descritos como padrões de "tempestade de neve" (Fig. 51-5). Um saco gestacional ou feto normal não está presente. Os cistos tecaluteínicos podem ser visualizados. Em uma mola parcial, áreas focais de mudanças trofoblásticas e tecido fetal podem ser observados. As mudanças císticas focais na placenta também são uma marca registrada. Por outro lado, uma ultrassonografia de um coriocarcinoma pode revelar um útero aumentado com um padrão necrótico e hemorrágico, ao passo que aquele do TTSP pode mostrar uma massa intrauterina.

Uma ultrassonografia pélvica deve ser obtida em qualquer paciente que se apresenta com sangramento na primeira metade da gestação e/ou possui um útero maior do que a idade gestacional. Mesmo quando o útero é apropriado para a idade gestacional, a ultrassonografia pode ser chave na diferenciação entre uma gestação normal e uma mola hidatidiforme.

► Diagnóstico diferencial

A doença trofoblástica gestacional deve ser distinguida de uma gestação normal, de uma gestação interrompida e de uma gravidez ectópica. A ultrassonografia é uma útil ferramenta neste assunto. Os níveis de hCG quantitativos melhoram a precisão do diagnóstico. A análise do tecido obtido a partir de uma dilatação e evacuação para histologia e conteúdo de DNA se provará inestimável.



▲ **Figura 51-5** Ultrassonografia transvaginal da paciente da Figura 51-1 demonstrando as áreas hipoeóicas intrauterinas características correspondendo aos vilos hidrópicos, às vezes descritas como um padrão de “tempestade de neve”. (Reproduzida, com permissão, de *Emiliano Chavira, MD.*)

► Complicações

A barreira materno-fetal contém vazamentos grandes o suficiente para permitir a passagem de elementos celulares e teciduais. Como resultado, os transportes de tecido trofoblástico para os pulmões são frequentes. A regressão espontânea destes tecidos trofoblásticos ectópicos pode ocorrer. Com menos frequência, isto resulta em uma síndrome de insuficiência pulmonar aguda. Os sintomas de dispneia e cianose, devido ao transporte maciço de trofoblastos para a vasculatura pulmonar e subsequente formação de embolia pulmonar, podem se apresentar dentro de 4-6 horas após a evacuação de uma gravidez molar. O edema pulmonar que leva à insuficiência cardíaca congestiva de alto débito pode complicar a administração excessiva de fluidos, a pré-eclâmpsia, a anemia ou o hipertireoidismo.

► Tratamento

A. Mola hidatidiforme

1. Evacuação — Após o diagnóstico ter sido confirmado, exames de tipagem sanguínea, hematócrito e função tireoidiana, hepática e renal devem ser obtidos. Uma radiografia torácica pode excluir metástase dos pulmões. Subsequentemente, a gestação molar deve ser interrompida. A curetagem por sucção sob anestesia geral é o método de escolha, uma vez que a paciente seja considerada estável. Isso pode ser executado com segurança mesmo quando o útero tiver o tamanho de 28 semanas de gestação. A anestesia local ou regional pode ser uma opção para a paciente estável, cooperativa, com um útero pequeno. A ocitocina intravenosa deve ser administrada após a dilatação da cérvix, mas antes do início da evacuação, e pode prosseguir, se necessário, por 24 horas após a evacuação. O tecido deve ser submetido

a estudo patológico. A perda sanguínea geralmente é moderada, mas deve-se tomar precauções para a possibilidade de hemorragia necessitando de uma transfusão. Quando uma grande mola hidatidiforme (> 12 semanas de tamanho) é evacuada por meio de uma curetagem por sucção, uma laparotomia deve estar prontamente disponível, uma vez que histerotomia, histerectomia ou ligação da artéria hipogástrica bilateral pode ser necessária se ocorrer perfuração ou hemorragia. Após a conclusão da evacuação, todas as pacientes Rh-negativas devem receber imunoglobulina Rh.

A histerectomia permanece uma opção para boas candidatas cirúrgicas que não desejam uma futura gravidez e para mulheres mais velhas (que têm maior probabilidade de desenvolver sequelas malignas). Se os cistos tecaluteínicos forem encontrados na laparotomia, os ovários devem permanecer intactos, à medida que a regressão para o tamanho normal irá ocorrer com a diminuição dos títulos de hCG. O tratamento cirúrgico destes cistos é indicado apenas se ocorrer ruptura, torção ou hemorragia ou se os ovários aumentados se tornarem infectados.

É importante observar que a histerectomia não elimina a necessidade de acompanhamento pós-cirúrgico cuidadoso com o teste de hCG, embora a probabilidade de doença metastática após a histerectomia para a doença trofoblástica gestacional diminua de 20 para 3,5%. As recomendações atuais restringem a histerectomia para casos complicados por hemorragia. A indução medicamentosa do trabalho de parto com prostaglandinas, ocitocina ou instilação intra-amniótica de prostaglandina ou soluções hipertônicas não é mais um método aceitável para evacuação de uma gestação molar.

2. Quimioterapia profilática — A controvérsia circunda o uso de quimioterapia profilática (com metotrexato ou dactinomicina) após uma gestação molar completa. Vários estudos indicam que a incidência de neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar pode ser diminuída com quimioterapia profilática. Contudo, estudos adicionais são necessários para determinar se os potenciais efeitos colaterais autorizam tal tratamento nas pacientes não aderentes e naquelas com alto risco de doença trofoblástica gestacional persistente (idade > 35 anos, história de gestação molar anterior, hiperplasia trofoblástica).

3. Acompanhamento — Apesar do diagnóstico precoce das gestações molares, a incidência de doença trofoblástica gestacional persistente não diminuiu. Três quartos das pacientes com doença trofoblástica maligna não metastática e metade das pacientes com doença maligna metastática desenvolvem estes tumores após uma mola hidatidiforme. No restante, a doença surge subsequente a uma gestação a termo, abortamento ou gravidez ectópica. Vários aspectos clínicos das molas hidatidiformes são reconhecidos como altamente associados à neoplasia trofoblástica maligna. Em geral, no diagnóstico, quanto maior o útero e mais alto o título de hCG, maior o risco de doença trofoblástica gestacional maligna. A combinação de cistos tecaluteínicos e o tamanho uterino excessivo para a idade gestacional está associado com um risco extremamente alto de sequelas malignas. Os espécimes patológicos com atipia nuclear acentuada, necrose, hemorragia ou proliferação trofoblástica também podem aumentar o risco de doença persistente.

Independentemente do método de término (curetagem por sucção ou histerectomia) ou da presença de características de alto risco, o monitoramento de perto com títulos de hCG seriados é essencial para cada paciente, uma vez que a incidência de sequelas malignas se aproxima de 20-30%. Após a evacuação da gestação molar, a paciente deve se submeter a determinações de hCG seriados, começando 48 horas após a evacuação e então em intervalos semanais até os valores de hCG decaírem a níveis indetectáveis (< 5 mUI por mililitro) em três ensaios consecutivos. Se a remissão do título ocorrer espontaneamente dentro de 14 semanas e sem platô dos títulos, o título do hCG deve então ser repetido mensalmente por pelo menos 6 meses a 1 ano antes de a paciente ser liberada da supervisão médica próxima. Após isso, a paciente pode entrar em um programa de cuidado ginecológico rotineiro.

Um exame ginecológico deve ser feito 1 semana após a evacuação, momento no qual o sangue pode ser colhido para título de hCG. Estimativas de tamanho uterino, presença de massas anexiais (cistos tecaluteínicos) e presença de lesões vulvares, vaginais ou cervicais devem ser observadas. A menos que sintomas se desenvolvam, o exame pode ser repetido em intervalos de 4 semanas durante todo o período de observação. Se uma radiografia torácica pré-evacuação tiver revelado metástase pulmonar, as radiografias torácicas devem ser repetidas em intervalos de 4 semanas até a remissão espontânea ser confirmada, então em intervalos de 3 meses durante o restante do período de acompanhamento.

Medidas de efeito contraceptivo devem ser implementadas e mantidas durante todo o período de acompanhamento. Os estudos não mostraram um aumento no risco de neoplasia trofoblástica gestacional persistente após uma gestação molar com o uso de contraceptivos orais. Portanto, eles permanecem o método de contracepção mais amplamente usado. Uma paciente que entrou em remissão espontânea com títulos, exames e radiografias torácicas negativas por 6 meses a 1 ano e que deseja engravidar pode encerrar as práticas de contracepção. A gravidez bem-sucedida é a norma e as complicações são similares àquelas da população geral.

A terapia para neoplasia trofoblástica gestacional persistente após a evacuação de uma mola hidatidiforme é geralmente instituída devido a uma curva de regressão de hCG anormal. O período mais crítico de observação são as primeiras 4 a 6 semanas após a evacuação. Embora o título de hCG geralmente retorne ao normal em 1-2 semanas após a evacuação de uma mola hidatidiforme, ele deve se normalizar na maioria das mulheres por volta da oitava semana.

Aproximadamente 70% das pacientes atingem um nível de hCG normal em 8 semanas da evacuação. Um número muito pequeno de pacientes cujos títulos de hCG se normalizam durante este intervalo irá requerer um futuro tratamento. No passado, a terapia para a doença persistente era iniciada para os 30% de mulheres cujo título de hCG permanecia elevado em 8 semanas após o término ou além deste período. Contudo, dados atuais sugerem que metade destas pacientes irá demonstrar um declínio contínuo nos títulos e por fim atingirá níveis de hCG normais sem um tratamento adicional. A metade restante irá vivenciar um aumento ou platô do título com evidência histológica de uma mola invasiva ou coriocarcinoma.

Sangramento pós-evacuação tardio é incomum após a gestação molar e significa a presença de uma mola invasiva ou coriocarcinoma. Ele é invariavelmente seguido por um aumento no útero e um padrão de regressão de hCG anormal. Em alguns casos, a curetagem é efetiva na interrupção do sangramento, embora pouco tecido intracavitário se faça presente na maioria destes casos. A base do tratamento é a quimioterapia.

B. Neoplasia trofoblástica gestacional maligna

De acordo com os critérios de 2002 estabelecidos pela International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), a neoplasia trofoblástica gestacional maligna pode ser diagnosticada no contexto de (1) um aumento nos níveis de hCG de 10% ou mais por ≥ 3 valores durante 2 semanas; (2) um platô em ≥ 4 valores de hCG durante 3 semanas consecutivas; (3) níveis de hCG elevados em 6 meses após a evacuação; ou (4) um diagnóstico tecidual de coriocarcinoma.

Uma vez havendo suspeita ou estabelecimento do diagnóstico de doença trofoblástica maligna, uma história e um exame físico acurados são cruciais. A maioria das pacientes terá um útero aumentado, bem como um aumento ovariano causado por cistos tecaluteínicos. Os locais de metástase devem ser procurados, especialmente no trato genital inferior. Uma radiografia torácica pode diagnosticar metástases pulmonares, embora uma tomografia computadorizada (TC) torácica irá perder poucas lesões metastáticas pulmonares. As metástases hepáticas podem ser diagnosticadas com ultrassonografia ou exame de TC. As metástases cerebrais são mais bem avaliadas com um exame de TC ou imagem por ressonância magnética (RM). A razão dos valores de hCG séricos com a concentração de hCG no líquido cefalorraquiano (normal $> 60:1$) também pode se provar útil. Contagens hematológicas basais, estudos de coagulação e testes de função hepática e renal são vitais para avaliação posterior do risco de toxicidade dos fármacos. Após todos os locais de metástases terem sido identificados e os desejos da paciente de preservação da função reprodutiva forem determinados, a terapia específica deve ser iniciada.

1. Doença trofoblástica gestacional maligna não metastática — A doença trofoblástica confinada ao útero é a lesão maligna mais comum observada na neoplasia trofoblástica gestacional. O diagnóstico é geralmente feito durante o período de vigilância pós-molar. A terapia para pacientes com doença trofoblástica maligna não metastática inclui (1) quimioterapia com agente único ou (2) combinação de quimioterapia e histerectomia, com a cirurgia realizada no terceiro dia de terapia com fármaco para pacientes que não desejam preservar a função reprodutiva.

O Quadro 51-2 resume os agentes quimioterápicos recomendados disponíveis para a neoplasia trofoblástica gestacional não metastática. A quimioterapia com agente único usando metotrexato ou dactinomicina tem demonstrado uma superioridade nítida sobre outros protocolos. Um ensaio randomizado conduzido pelo Gynecologic Oncology Group concluiu que a dactinomicina IV bissemanal, $1,25 \text{ mg/m}^2$, atingiu uma taxa de resposta completa mais alta quando comparada ao metotrexato IM semanal, 30 mg/m^2 . A dose de metotrexato usada nesse ensaio, contudo, foi mais baixa do que a dose semanal de 50 mg/m^2 .

Quadro 51-2 Esquemas de quimioterapia para doença trofoblástica gestacional não metastática ou de baixo risco

Fármaco/dosagem:
Metotrexato, 30-60 mg/m ² IM uma vez por semana. ¹
Metotrexato, 0,4 mg/kg/dia IV ou IM por 5 dias, repetir a cada 14 dias.
Metotrexato, 1 mg/kg IM nos dias 1, 3, 5 e 7 e ácido folínico, 0,1 mg/kg IM nos dias 2, 4, 6 e 8, repetir a cada 15-18 dias.
Dactinomicina, 1,25 mg/m ² IV a cada 14 dias.
Dactinomicina, 10-12 µg/kg/dia IV durante 5 dias, repetir a cada 14 dias.
Acompanhamento:
Acompanhar o título de hCG semanalmente. Trocar para um fármaco alternativo se o título de β-hCG subir 10 vezes ou mais, do platô do título estiver em um nível elevado, ou aparecer nova metástase.
Obter exames laboratoriais diários durante o ciclo de tratamento ou semanais quando indicado. Suspende a quimioterapia se contagem de leucócitos < 3.000 (contagem de neutrófilo absoluta < 1.500); plaquetas < 100.000; BUN significativamente elevado, Cr, AST, ALT ou bilirrubina; ou para efeitos colaterais significativos (estomatite grave, ulceração gastrointestinal ou curso febril).
Agentes contraceptivos orais ou outra forma de controle de natalidade deve ser empregada simultaneamente e continuada por pelo menos 1 ano após a remissão.
Quimioterapia continuada durante 1 curso após título de β-hCG negativo.
Programa de acompanhamento: título de β-hCG semanalmente até três títulos normais consecutivos; título de β-hCG mensalmente por 12 meses a partir disso; título de β-hCG a cada 2 meses pelo período adicional de 1 ano ou em intervalos de 6 meses indefinidamente.
Exame físico incluindo exame pélvico e radiografia torácica mensalmente até a remissão ser induzida; em intervalos de 3 meses durante 1 ano a partir disso; então em intervalos de 6 meses indefinidamente.

ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato transaminase; Cr, creatinina; BUN, nitrogênio ureico sanguíneo; IM, intramuscular; IV, intravenoso.

¹ Apenas para a doença não metastática.

administrada tipicamente à maioria das pacientes de baixo risco e pode ter sido responsável pela superioridade da dactinomicina. Portanto, o esquema de escolha neste grupo de pacientes ainda tem que ser determinado.

O insucesso do tratamento ou os efeitos colaterais intoleráveis devem resultar em administração de agente ou esquema alternativo. Cada ciclo de tratamento deve ser repetido tão logo os tecidos normais (medula óssea e mucosa gastrointestinal) tenham se recuperado com uma janela mínima de 7 dias entre o último dia de um curso e o primeiro dia do próximo curso. Em geral, a taxa de resposta completa à terapia com agente único varia de

60 a 98%, com as taxas de salvamento se aproximando de 100%. O metotrexato é contraindicado na presença de doença hepatocelular ou quando existe prejuízo à função renal.

Durante o tratamento, os títulos de hCG quantitativos semanais e os hemogramas completos devem ser obtidos. Antes de cada curso de terapia, as avaliações das funções hepática e renal devem ser avaliadas. Pelo menos um curso adicional de terapia por fármaco deve ser administrado após a obtenção do primeiro valor de hCG normal. O número de ciclos de tratamento necessários para induzir remissão é proporcional à magnitude da concentração de hCG no início da terapia. Uma média de 3 ou 4 cursos de terapia com agente único é geralmente necessária. Após a remissão ter sido induzida e o tratamento ser concluído, ensaios de hCG devem ser obtidos mensalmente durante 1 ano.

2. Doença trofoblástica gestacional metastática — O tratamento na doença metastática utiliza quimioterapia com agente único (Quadro 51-2) ou poliquimioterapia em casos nos quais a resistência ao agente único é antecipada. Vários sistemas têm sido desenvolvidos para determinar o momento no qual as pacientes irão requerer uma terapia mais agressiva. O sistema do National Cancer Institute é empregado nos Estados Unidos para determinar se a paciente terá um bom ou mau prognóstico em resposta à quimioterapia com agente único (Quadro 51-3).

O Quadro 51-4 destaca o sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) no qual as pacientes são categorizadas em grupos de baixo ou alto risco com base em fatores de risco como idade, tipo de gravidez antecedente, intervalo da gravidez antecedente ao início da quimioterapia, nível de hCG pré-tratamento, tamanho do maior tumor, local das metástases, número de metástases e quimioterapia anterior. Um escore total de 0-6 é considerado baixo risco e um escore total de ≥ 7 é categorizado como alto risco. O sistema de estadiamento de 2002 revisado da FIGO combina o uso de fatores anatômicos e não anatômicos (Quadro 51-5). Uma paciente é designada a um estágio com base na localização anatômica da doença e a um determinado escore de fator de risco baseado no sistema de classificação prognóstico da OMS. O objetivo do estadiamento

Quadro 51-3 Categorização da neoplasia trofoblástica gestacional

A. Doença não metastática: Sem evidência de doença fora do útero.

B. Doença metastática: Qualquer doença fora do útero.

1. Doença metastática de bom prognóstico (baixo risco)

- Curta duração (< 4 meses).
- β-hCG sérico < 40.000 mIU/mL.
- Sem metástase para cérebro ou fígado.
- Sem quimioterapia anterior significativa.

2. Doença metastática de mau prognóstico (alto risco)

- Longa duração (> 4 meses).
- β-hCG sérico > 40.000 mIU/mL.
- Metástase para cérebro ou fígado.
- Quimioterapia anterior sem sucesso.
- Neoplasia trofoblástica gestacional após a gravidez a termo.

Quadro 51-4 Sistema de classificação prognóstica da OMS modificada adaptado pela FIGO

	0	1	2	4
Idade, anos	< 40	≥ 40	—	—
Gravidez antecedente	Mola	Abortamento	Termo	—
Intervalos de meses entre a gravidez índice	< 4	4–7	7–13	≥ 13
hCG sérico pré-tratamento (UI/mL)	< 10 ³	10 ³ < 10 ⁴	10 ⁴ < 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Tumor de maior tamanho (incluindo útero)	—	3–4 cm	≥ 5 cm	—
Local das metástases	Pulmão	Baço, rim	Gastrointestinal	Fígado, cérebro
Número de metástases	—	1–4	5–8	> 8
Falha na quimioterapia prévia	—	—	Fármaco único	2 ou mais fármacos

FIGO, International Federation on Gynecology and Obstetrics; OMS, Organização Mundial de Saúde. (Reproduzida, com permissão, da FIGO Committee Report. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77:286, Table 4.)

revisado da FIGO é melhorar a avaliação e o manejo clínico das pacientes e unificar o estadiamento para permitir as comparações internacionais no sucesso do tratamento.

A. PACIENTES COM BOM PROGNÓSTICO — Com base na classificação clínica da doença maligna, as pacientes podem ter a expectativa de resposta satisfatória à quimioterapia por agente único se (1) as metástases estiverem confinadas aos pulmões ou pelve, (2) níveis de hCG séricos estiverem abaixo de 40.000 mUI/mL no início do tratamento e (3) a terapia é iniciada em 4 meses do início aparente da doença. O local mais comum de metástase na doença trofoblástica gestacional é nos pulmões. Quando uma paciente desenvolve metástase pulmonar com elevação do título de hCG, o coriocarcinoma é uma causa mais provável do que a mola invasora metastática, embora a última também possa metastatizar para os pulmões.

A vantagem da quimioterapia por agente único sobre a terapia por multiagentes se situa em seu perfil de toxicidade mais favorável, com efeitos colaterais totais menores e uma probabilidade

mais baixa de que estes efeitos colaterais possam ser irreversíveis. É importante ter em mente que, apesar da designação de “bom prognóstico” da doença de baixo risco, a falha na terapia farmacológica ocorre em 10% dos casos. Portanto, cuidado metódico feito por um clínico experiente como o ginecologista oncologista é necessário para resultados ótimos.

Nas pacientes com bom prognóstico, a quimioterapia por agente único (Quadro 51-2) com metotrexato é considerada o fármaco de escolha. Idealmente, o curso de tratamento de 5 dias é administrado a cada duas semanas, já que a possibilidade de um novo crescimento tumoral aumenta com intervalos de tratamento > 2 semanas. Uma vez que os títulos negativos tenham sido atingidos, um curso adicional é administrado antes do início do período de acompanhamento. Em casos nos quais ocorre a resistência ao metotrexato, como manifestado pela elevação ou platô dos títulos ou pelo desenvolvimento de novas metástases, ou casos nos quais os títulos negativos não são atingidos pelo quinto curso de metotrexato, a paciente deve receber dactinomicina. A dactinomicina também deve ser o agente de escolha para pacientes que sofrem efeitos colaterais graves com o metotrexato.

Quadro 51-5 Estadiamento anatômico da FIGO

Estádio I	Doença confinada ao útero
Estádio II	A NTG se estende para fora do útero, mas está limitada às estruturas genitais (anexos, vagina, ligamento largo)
Estádio III	A NTG se estende para os pulmões, com ou sem envolvimento conhecido do trato genital
Estádio IV	Todos os outros sítios metastáticos

FIGO, International Federation on Gynecology and Obstetrics; NTG, neoplasia trofoblástica gestacional. (Reproduzida, com permissão, da FIGO Committee Report. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77:286, Table 1.)

B. PACIENTES COM MAU PROGNÓSTICO — Pacientes com mau prognóstico, segundo a Classificação Clínica de Doença Maligna, são aquelas com qualquer um dos seguintes fatores de risco: (1) títulos de hCG séricos > 40.000 mUI/mL no início do tratamento, (2) diagnóstico de doença de mais de 4 meses após a gravidez molar, (3) metástases cerebrais ou hepáticas, (4) quimioterapia prévia sem sucesso ou (5) início após gestação a termo. Estas pacientes respondem muito mal (taxa de resposta < 40%) à terapia com agente único. Uma resposta ruim também é observada em pacientes com estádios revisados da FIGO avançados e escores da OMS ≥ 7. Estas pacientes representam um sério desafio ao clínico, uma vez que muitas foram previamente tratadas com quimioterapia, desenvolveram resistência aos agentes-chave e/ou têm uma toxicidade acumulada considerável com as reservas de medula óssea esgotadas. Na verdade, a quimioterapia

malsucedida prévia é considerada um dos piores fatores prognósticos.

Em geral, as pacientes com prognóstico ruim são manejadas por um ginecologista oncologista e podem requerer hospitalização prolongada e cursos múltiplos de quimioterapia. Elas com frequência precisam de cuidado multiespecializado e outras medidas de suporte de vida, incluindo hiperalimentação, antibióticos e transfusões para corrigir os efeitos da depressão medular.

O envolvimento do sistema nervoso central, em particular metástases cerebrais com sinais neurológicos focais, ocorre comumente com o coriocarcinoma. Como as pacientes com metástases cerebrais ou hepáticas correm alto risco de morte súbita proveniente de lesões hemorrágicas, é uma prática padrão instituir a irradiação para a totalidade do cérebro ou do fígado concomitante com a quimioterapia combinada. Permanece uma incerteza sobre como a radioterapia exerce seus efeitos benéficos: se é pela destruição do tumor em combinação com a terapia por fármaco ou pela prevenção da hemorragia fatal, assim mantendo a paciente viva até que a remissão com a quimioterapia tenha sido atingida. Para episódios de sangramento agudo, a intervenção cirúrgica ou a embolização angiográfica deve ser considerada.

As metástases cerebrais são tratadas por um período de 2 semanas com radioterapia administrada a uma dosagem de 3 Gy diariamente, 5 dias por semana, a uma dose de órgão total de 30 Gy. A irradiação de todo o fígado é geralmente executada durante 10 dias para atingir uma dose órgão total de 20 Gy administrada em uma taxa de 2 Gy diárias, 5 dias por semana. Outras opções de tratamento incluem infusão seletiva da artéria hepática de quimioterapia.

Previamente, as pacientes com prognóstico ruim ou neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco foram tratadas com metotrexato, dactinomicina e clorambucil ou ciclofosfamida e o protocolo de Bagshawe modificado (ciclofosfamida, hidroxiaureia, metotrexato, vincristina, ciclofosfamida e dactinomicina). Atualmente, a quimioterapia com etoposide, metotrexato, dactinomicina, ciclofosfamida e vincristina (EMACO) (Quadro 51-6) repetida a cada duas semanas fornece a melhor taxa de resposta (aproximadamente 80%) com o mais baixo perfil de efeitos colaterais. O monitoramento para toxicidade do fármaco é semelhante àquele na terapia por agente único, mas com vigilância mais elevada devido à possibilidade de toxicidade combinada.

O tratamento da doença trofoblástica maligna deve prosseguir com cursos repetidos de quimioterapia combinada até os títulos de hCG retornarem a níveis indetectáveis (< 5 mUI/mL). A remissão completa é documentada apenas após 3 títulos consecutivos de hCG normais semanais terem sido atingidos. Recomenda-se que as pacientes de alto risco recebam pelo menos 3 cursos de quimioterapia por multiagentes após os títulos de hCG terem retornado ao normal. Após a remissão ser atingida, o acompanhamento é semelhante àquele das molas hidatidiformes e para a doença metastática com bom prognóstico.

A terapia de resgate para a doença que não responde ao EMACO substitui a cisplatina e o etoposide por ciclofosfamida e vincristina (EP-EMA) (Quadro 51-6). O monitoramento de perto da função renal é necessário devido à nefrotoxicidade secundária à cisplatina e ao metotrexato excretado pelos rins.

Outras opções de tratamento incluem paclitaxel, topotecano e quimioterapia de alta dose com transplante autólogo de medula óssea. Como afirmado anteriormente, a quimioterapia deve prosseguir por pelo menos 3 ciclos após um hCG negativo ser atingido. Nos casos resistentes, medidas adjuntivas à quimioterapia podem incluir histerectomia, ressecção dos tumores metastáticos, ou irradiação de lesões não extirpáveis.

Quadro 51-6 Esquemas de tratamento atuais para a doença trofoblástica gestacional metastática de alto risco

EMA/CO ¹		
Dia		
1	Etoposide Dactinomicina Metotrexato ²	100 mg/m ² IV (infundido durante 30 minutos) 0,5 mg em bólus IV 100 mg/m ² em bólus IV 200 mg/m ² IV (infundido durante 12 horas)
2	Etoposide Dactinomicina Ácido folínico	100 mg/m ² IV (infundido durante 30 minutos) 0,5 mg em bólus IV 15 mg infusão IM ou oralmente a cada 12 horas por 4 doses começando 24 horas após o início do metotrexato
8	Ciclofosfamida Vincristina	600 mg/m ² infusão IV 1 mg/m ² em bólus IV
Outras opções:		
Terapia de resgate: Substituir etoposide (100 mg/m ² IV) e cisplatina (80 mg/m ² IV) (EMA-EP) por ciclofosfamida e vincristina. Cirurgia adjuvante (histerectomia e toracotomia) para doença resistente à quimioterapia.		
Com a falha da EMA-EP, tratamento com: BEP (cisplatina, 20 mg/m ² IV, etoposide, 100 mg/m ² IV nos dias 1-4 a cada 21 dias, com bleomicina, 30 unidades IV no dia 1 e então a cada semana), G-CSF (fator de estimulação de colônia de granulócito) 300 µg SC nos dias 6-14.		
VIP (etoposide, 75 mg/m ² IV, ifosfamida, 1,2 g/m ² IV, cisplatina, 20 mg/m ² IV todos os dias durante 4 dias a cada 21 dias). Mesna, 120 mg/m ² em bólus IV antes da primeira dose de ifosfamida, seguido por 1,2 mg/m ² de infusão IV em 12 horas diárias após cada dose de ifosfamida, G-CSF 300 µg SC nos dias 6-14.		
Quimioterapia de alta dose com transplante de medula óssea autóloga.		
Taxanos (paclitaxel e docetaxel) e camptotecinas (topotecano e irinotecano).		

G-CSF, fator de estimulação de colônia de granulócito; IM, intramuscular; IV, intravenoso; SC, subcutâneo.

¹ Toxicidade branda com sobrevida em 5 anos de 80%. Ciclos repetidos nos dias 15, 16 e 22 (a cada 2 semanas).

² Aumentar para 1 g/m² como infusão de 24 horas com metástases para o sistema nervoso central, com o ácido folínico aumentado para 15 mg a cada 8 horas para 9 doses começando 12 horas após a conclusão da infusão de metotrexato. Também pode receber metotrexato, 12,5 mg, por injeção intratecal no dia 8. Outra opção é irradiação para todo o cérebro de 3.000 cGy em frações de 200 cGy administradas durante 10-14 dias durante a quimioterapia.

Durante e após o tratamento, uma discussão detalhada sobre controle de natalidade e opções de reprodução é de suma importância. Pílulas contraceptivas orais devem ser usadas se não forem contraindicadas por outros motivos. Os esforços de contracepção devem prosseguir por pelo menos um ano após a remissão.

3. Tumor trofoblástico de sítio placentário — Como o tratamento do TTSP é geralmente resistente à quimioterapia, a histerectomia é a rota de tratamento recomendada. A ressecção uterina parcial envolvendo o tumor é possível se a paciente deseja uma futura fertilidade. A quimioterapia está indicada em casos de doença metastática. A EP-EMA é o esquema preferido sobre a EMACO, com paclitaxel e topotecano usados quando há desenvolvimento de resistência. Os maiores resultados adversos estão associados com um intervalo de 2 anos ou mais da gravidez anterior ao diagnóstico.

► Prognóstico

O prognóstico das gestações molares tratadas com evacuação é uniformemente excelente, embora o acompanhamento de perto seja necessário, como previamente realçado. Após a normalização espontânea dos valores de hCG após a evacuação, as taxas de recorrência são < 0,5%. O prognóstico para a doença maligna não metastática com a terapia apropriada é igualmente bom, uma vez que quase todas as pacientes são curadas. Mais de 90% destas pacientes podem preservar a função reprodutiva, mas a terapia de primeira linha falha em 6,5%.

Além disso, mais de 90% das pacientes com doença metastática de baixo risco ou de bom prognóstico respondem à quimioterapia com agente único. Praticamente todas as pacientes com este tipo de doença podem ser curadas sem a necessidade de histerectomia. Na doença de mau prognóstico ou na metastática de alto risco, os melhores resultados são atingidos com o esquema de quimioterapia por EMACO e radioterapia simultânea. Aproximadamente 75-85% das pacientes atingem a remissão com uma taxa de salvamento de 69%. Esta é uma taxa de resposta similar aos agentes usados previamente, mas com menos efeitos colaterais. As mulheres com metástases não pulmonares têm o pior prognóstico, com relatos de sobrevida variando de 0 a 60% para o envolvimento hepático e 50-80% para o envolvimento do sistema nervoso central. A sobrevida diminui para menos de 20% quando agentes quimioterápicos prévios foram administrados ou se houver desenvolvimento de metástase cerebral enquanto o tratamento está em andamento. Na doença metastática que está em remissão, a recidiva pode ocorrer em 8% das pacientes, geralmente nos primeiros meses após a interrupção da terapia, mas mesmo em até 3 anos.

Durante o passar dos anos, as mortes provenientes da toxicidade das drogas quimioterápicas têm diminuído consideravelmente. Contudo, a quimioterapia por multiagentes, especificamente um esquema contendo etoposídeo, está associada com um aumento no risco de 50% para tumores secundários. Um estudo retrospectivo descobriu que o risco relativo de desenvolver leucemia mieloide e câncer de colo era de 16,6 e 4,6, respectivamente. Quando a sobrevida excedeu 25 anos, o risco relativo de desenvolver câncer de mama foi de 5,8.

As gestações subsequentes não correm risco aumentado de complicações como trabalho de parto pré-termo, anomalias congênitas ou natimortalidade. Estas gestações devem, contudo, ser monitoradas precocemente com ultrassonografia e níveis de hCG, uma vez que há um risco de 1% de doença trofoblástica gestacional recorrente após uma gestação molar e um risco de 15% de recorrência após duas gestações molares. Após o parto, a placenta deve ser enviada à patologia e um nível de hCG deve ser verificado na consulta na sexta semana de pós-parto.

Em casos nos quais a gestação ocorre antes da conclusão do acompanhamento pós-molar padrão, a gestação pode prosseguir com observação próxima e os riscos discutidos com a paciente. A maioria destas gestações tem um desfecho favorável, mas existe um pequeno risco de diagnóstico tardio da doença trofoblástica gestacional recorrente.

ACOG Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin Number 53: Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2004; reaffirmed 2008;104:1422. PMID: 15172880.

Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006;100:511. PMID: 16246400.

Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009;112:654. PMID: 18851873.

Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:1639. PMID: 19369669.

Chiang JW, Berek JS. Gestational trophoblastic disease: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. <http://www.uptodate.com>. Version 17.1, February 2009.

Deng L, Yan X, Zhang J, et al. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumor. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005196. PMID: 19370618.

Dorigo O, Berek JS. Gestational trophoblastic disease: pathology. <http://www.uptodate.com>. Version 17.1, July 2008.

Garner EIO. Malignant gestational trophoblastic disease: staging and treatment. <http://www.uptodate.com>. Version 17.1, November 2008.

Garner EIO. Gestational trophoblastic disease: management of hydatidiform mole. <http://www.uptodate.com>. Version 17.1, February 2009.

Garrett LA, Garner EI, Feltmare CM, et al. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2008;53:481. PMID: 18720922.

Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, et al. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol* 2008;112:251. PMID: 18669719.

Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Management of gestational trophoblastic neoplasia. *Semin Oncol* 2009;36:181. PMID: 19332252.

Kerkmeijer LGW, Wielsma S, Massuger LFAG, et al. Recurrent gestational trophoblastic disease after hCG normalization following hydatidiform mole in The Netherlands. *Gynecol Oncol* 2007;106:142. PMID: 17462723.

Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, et al. Phase III Trial of Weekly Methotrexate or Pulsed Dactinomycin for Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:825. PMID: 21263100.

Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:661. PMID: 16310678.

Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2006; 108:176. PMID: 16816073.

Wang KL, Yang YC, Wang TY, et al. Treatment of gestational trophoblastic neoplasia according to the FIGO 2000 staging and scoring system: a 20 year's experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:204. PMID: 19031297.

Radioterapia e quimioterapia para cânceres ginecológicos

Wafic M. ElMasri, MD
Oliver Dorigo, MD, PhD

As descobertas europeias no final do século XIX levaram ao futuro tratamento por radioterapia das malignidades humanas. Enquanto estudava a força de penetração da emissão de raio catódico na Alemanha, Wilhelm Roentgen descobriu os raios X, em 8 de novembro de 1895. Na França, os Curies isolaram o rádio do minério de urânio, em 1898. Logo após isso, Robert Abbe, de Nova York, introduziu o rádio para a terapia clínica, e Howard Kelly, de Baltimore, promoveu pela primeira vez o tratamento por rádio do câncer cervical. Desde então, a radioterapia evoluiu para se tornar uma modalidade maior no tratamento de muitos cânceres, em particular aqueles do trato reprodutivo feminino.

PRINCÍPIOS DA RADIOTERAPIA

A **radioterapia** é usada para o tratamento definitivo ou paliativo do câncer e pode ser definida como liberação terapêutica de radioterapia para um tecido-alvo, o que resulta em dano tecidual. A radioterapia ocasiona quebra no DNA e cria radicais livres provenientes da água celular que podem danificar as membranas celulares, proteínas e organelas. Essa radioterapia pode ser eletromagnética ou particulada, ambas as quais transferem energia para os elétrons ou núcleos dos átomos-alvo.

A **radioterapia eletromagnética** é a energia que é transmitida na velocidade da luz através de campos elétricos e magnéticos oscilantes. A energia contida nestes campos pode ser descrita como unidades discretas conhecidas como fótons. A energia de cada fóton é proporcional à frequência de onda associada com o fóton. Como a radioterapia com um comprimento de onda mais curto possui maior frequência, ela carrega maior energia por fóton, permitindo a penetração tecidual mais profunda. As formas mais clinicamente relevantes de radioterapia eletromagnética são raios X e raios gama. Para aplicações terapêuticas, os raios X são mecanicamente produzidos por aceleradores lineares que aceleram os elétrons para energias extremamente altas. Estes elétrons então atingem um alvo dentro do acelerador, geralmente tungstênio, para produzir um feixe de raios X que é dirigido à paciente. Os raios gama são produzidos pela diminuição das substâncias radioativas. Atualmente, os radioisótopos mais

comumente utilizados para tratamentos de cânceres ginecológicos são o célio-137 e o irídio-192.

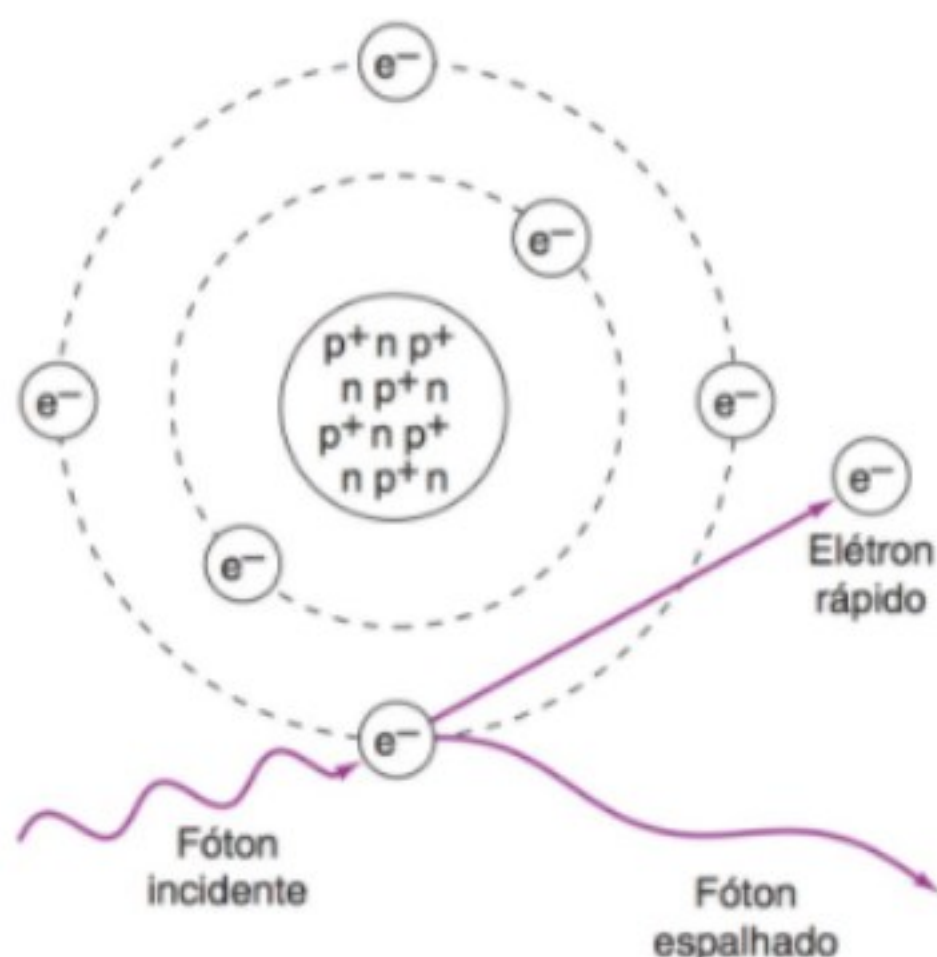
A **radioterapia particulada** usa partículas subatômicas (elétrons, nêutrons, prótons) em vez de fótons, para liberar a dose de radioterapia. Comparada com a radioterapia eletromagnética, a terapia feixe de partículas permite uma localização de dose mais precisa e uma melhor distribuição dose-profundidade.

► Interação de fótons com matéria

O primeiro passo na absorção de um fóton incidente com a matéria é a conversão da energia deste fóton em energia cinética de um elétron ou par elétron-pósitron. Dependendo da energia do fóton, esta conversão ocorre por meio de um efeito fotoelétrico, o efeito Compton, ou produção de par. No alcance mais baixo da transferência de energia, o efeito fotoelétrico predomina, enquanto na transferência de níveis mais altos de energia o efeito Compton e a produção de par são mais predominantes.

Efeito fotoelétrico: um fóton de baixa energia incidente (0,5-100 kV) interage com um elétron na concha interior firmemente unido do tecido-alvo. A energia é completamente absorvida por este elétron, que é ejetado da órbita atômica com energia cinética igual à energia de fóton. O elétron produzido então ioniza o tecido circundante. Quanto mais baixa a energia do fóton de entrada e mais alto o número atômico do tecido, maior a probabilidade de ocorrência de efeito fotoelétrico. A absorção é diretamente proporcional ao número atômico do alvo. Os elementos de sustentação tecidual de números atômicos mais altos (p. ex., cálcio no osso) absorvem níveis proporcionalmente mais altos de radioterapia, o que pode levar à toxicidade.

Efeito Compton: um fóton de energia média incidente (100 kV-20 MV) transfere energia para um elétron na órbita exterior no tecido-alvo, ocasionando ejeção deste elétron. A energia do fóton é incompletamente absorvida; ao contrário, o fóton é espelhado a um ângulo de sua trajetória original. O elétron produzido e o fóton de entrada espalhado (que agora possui energia mais baixa) prosseguem com as interações ionizantes (Fig. 52-1). O efeito Compton é inversamente proporcional à energia do fóton de entrada e é independente do número atômico (i.e., todo o tecido absorve a mesma quantidade de energia). O efeito



▲ **Figura 52-1** Absorção de um fóton de raio X pelo processo de Compton. O fóton interage com um elétron planetário frouxamente ligado de um átomo do material absorvente. Parte da energia do fóton é conferida ao elétron na forma de energia cinética. O fóton, desviado de sua direção original, prossegue com energia reduzida. e⁻, elétron; p⁺, próton; n, nêutron. (Reproduzida, com permissão, de Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist*. 4th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1994, p. 7.)

Compton é responsável pelos efeitos biológicos sobre os tecidos observados na radioterapia.

Produção de par: refere-se a uma interação complexa entre o fóton de alta energia (> 1,02 MV) com o núcleo de um átomo-alvo, resultando em formação de um par de elétron-pósitron (e⁺) e um elétron negativamente carregado (e⁻) que se espalha na direção oposta. Como a interação da produção de par comumente predomina em níveis de energia acima do alcance que é geralmente usado na terapia, ela desempenha um papel pequeno na maioria dos cenários clínicos.

► Interações de fótons com tecido

À medida que o feixe de radioterapia viaja através de uma paciente, ele deposita energia no tecido por meio de interações como o efeito Compton. A profundidade da penetração tecidual é dependente da energia. A uma dose com 100% de profundidade, 250 KeV serão atingidos no nível da pele, 1,25 MeV a 5 mm, 6 MeV a 1,2 cm e 20 MeV a 10 cm.

Estas interações colocam os elétrons secundários em movimento, o que resulta em ionizações adicionais. Essas ionizações levam ao rompimento dos elos químicos e dano subsequente ao DNA e estruturas celulares. O resultado é morte da célula reprodutora e apoptose no caso de dano excessivo.

O alvo mais crítico para o dano dentro da célula é o DNA. O dano direto ocorre quando um fóton se torna absorvido por um átomo no DNA resultando em quebra do DNA que está além da capacidade de reparo celular. Mais comumente, contudo, as

quebras de DNA são indiretas. A água que circunda o DNA é ionizada pela radioterapia, criando radicais de oxigênio, radicais hidroxila, peróxido e elétrons hidratados. Estas espécies altamente reativas interagem então com o DNA para causar o dano.

► Teoria da dosagem

Os tecidos normais, bem como as células malignas, são suscetíveis à toxicidade induzida pela radioterapia, a extensão da qual depende da dose total, da capacidade de fracionar e do volume tumoral.

Após a exposição à radioterapia, a sobrevivência tecidual segue uma curva previsível que essencialmente constitui o número de células-clone viáveis (Fig. 52-2). O ombro representa a capacidade celular enzimática de inverter o dano induzido pela radioterapia. À medida que a radioterapia aumenta, as células se tornam incapazes de autorreparo e ocorre um padrão logarítmico de destruição celular. De maneira importante, para cada aumento na dose que ocorre além do ombro, uma fração constante de células é eliminada (**hipótese de eliminação logarítmica**).

As implicações dessas observações fornecem a análise racional para a divisão (fracionamento) da dose total da radioterapia administrada no cenário clínico. É útil considerar os assim chamados 4R da radiobiologia para entender os efeitos das doses fracionadas a nível celular:

A. Reparo

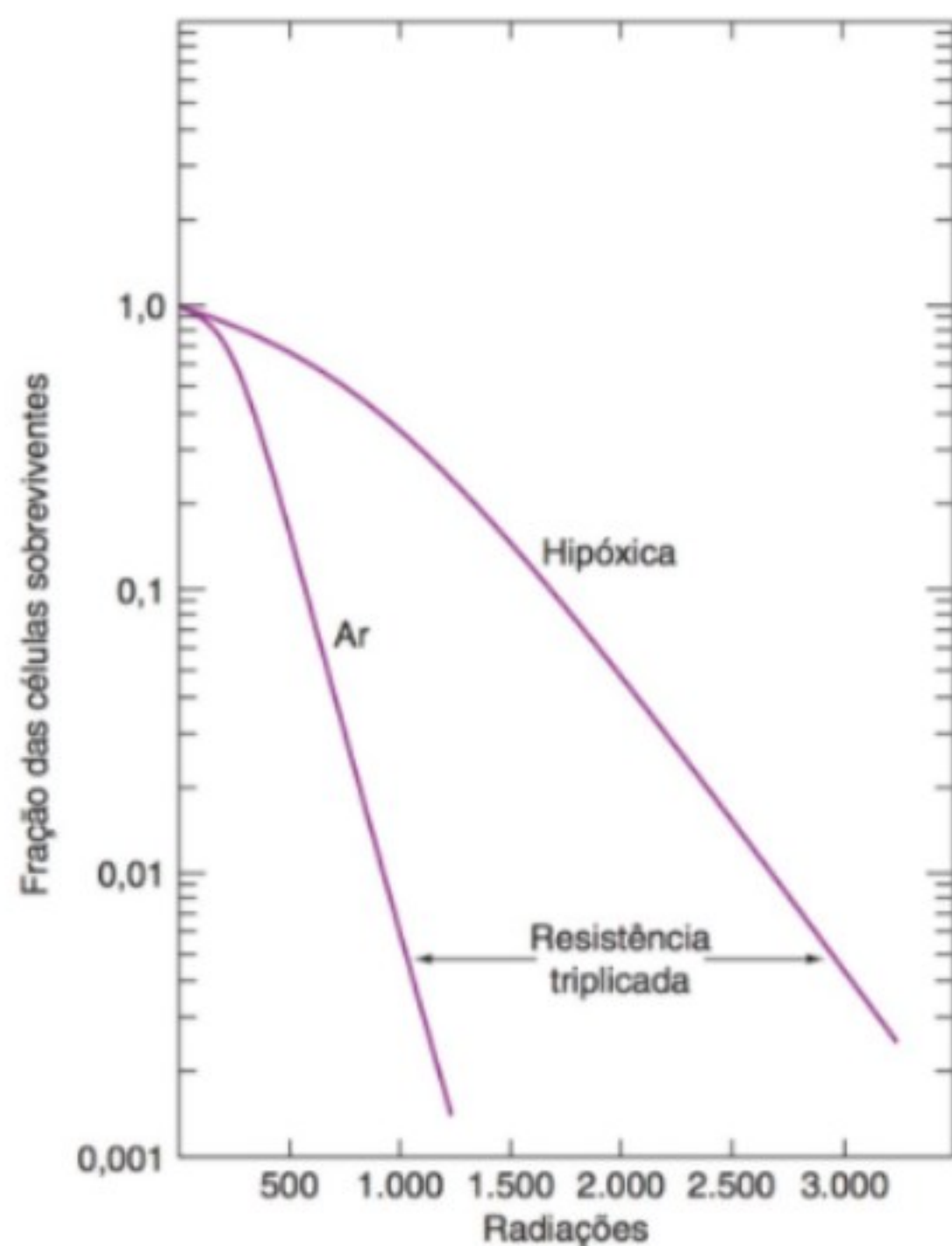
O fracionamento em pequenas doses permite o reparo da lesão subepitelial (repetição da curva) e resulta em uma dose total mais alta necessária para atingir o mesmo efeito biológico. Quando uma dose de radioterapia específica é dividida em ≥ 2 doses administradas em momentos separados, o número de células sobreviventes é mais alto do que aquele observado quando a mesma dose total é administrada uma vez. Contudo, o fracionamento permite a administração de uma dose de radioterapia dividida que não seria tolerada pelo tecido normal circundante se a dose especificada fosse ser administrada em apenas um tratamento.

B. Repovoamento

A reativação das células-tronco que ocorre quando a radioterapia é interrompida é necessária para crescimento tecidual posterior. O repovoamento é a proliferação celular durante a liberação de um curso de radioterapia. Se o repovoamento cancerígeno for mais lento do que o tecido normal de resposta aguda, a radioterapia fracionada será bem-sucedida na eliminação das células tumorais. Quanto mais curto o tempo de duplicação das células tumorais, mais alta a dose total de radioterapia que será liberada. Atrasos prolongados e desnecessários entre as frações de radioterapia diminuem a efetividade da dose de radioterapia total liberada.

C. Reoxigenação

As células hipóxicas são conhecidas como relativamente resistentes à radioterapia. As células oxigenadas são três vezes mais sensíveis do que as células irradiadas sob condições anóxicas (Fig. 52-2). As células malignas localizadas a uma distância



▲ **Figura 52-2** Curva de sobrevivência da radioterapia típica para células de mamíferos. Estas células foram irradiadas e então fixadas com placas na cultura, e o número de sobreviventes foi determinado pela medição das colônias (clones) das células que sobrevivem. A curva é caracterizada por uma forma de curva inicial seguida por uma região *log-linear*. As células irradiadas no ar são consideravelmente mais sensíveis do que aquelas irradiadas no nitrogênio (hipóxicas), e a diferença entre os níveis de extermínio é com frequência de cerca de 3 vezes. Acredita-se que a maioria dos tumores clinicamente demonstráveis tem áreas de hipoxia que levam à resistência à radioterapia. (Reproduzida, com permissão, de Morrow CP, Curtin JP, Townsend DE (eds.). *Synopsis of Gynecologic Oncology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1993, p. 449.)

superior a 100 mm do fluxo capilar correm risco de hipoxia e podem não ser exterminadas pela radioterapia. Por esta razão, é importante corrigir a anemia nas pacientes que se submetem ao tratamento por radioterapia, de modo que esta perfusão de oxigênio tecidual será intensificada e os tecidos se tornarão mais sensíveis à radioterapia. A radioterapia fracionada resulta em melhor oxigenação das células tumorais inicialmente hipóxicas. Um tumor encolhe com tratamentos por radioterapia, a porcentagem de células hipóxicas diminui e a porcentagem de células sensíveis à radioterapia é aumentada.

D. Redistribuição

A sincronia induzida pela radioterapia permite a progressão celular em uma parte mais sensível à radioterapia do ciclo celular

durante os intervalos de interfase. Dentro de uma população de célula tumoral assíncrona, a radioterapia fracionada mata as células sensíveis à radioterapia (fase G₂ tardia e M), deixando as células resistentes à radioterapia (fase S médio-tardia e G₁ inicial) com pouco dano. Os intervalos de interfase permitem uma sincronia de ciclo celular (progressão para fase G₂ e M) e levam a uma morte celular global mais alta com cada fração subsequente. A morte celular é mais efetiva com ciclos celulares mais curtos.

► Dosimetria

A dosimetria é a medida da quantidade de radioterapia absorvida por um tecido-alvo. A unidade de dose absorvida é o *Gray* (Gy), que é definida como os joules de energia absorvidos em um quilograma de tecido (J/kg). Um Gy é igual a 100 radiações. A irradiação pélvica externa é expressa nestes termos, enquanto a irradiação interna (intracavitária) também é descrita em miligramas de rádio equivalente por hora (mgRa Eq-hr). Esta última unidade é calculada pela multiplicação do mgRaEq do cério ou rádio no sistema pelo número de horas que as fontes radioativas são deixadas no local durante o tratamento.

A quantidade de terapia usada na radioterapia varia dependendo do tipo de estágio do câncer. A dose típica para o tratamento primário de tumores epiteliais sólidos incluindo câncer cervical avançado varia de 60 a 85 Gy, ao passo que as doses mais baixas entre 20 e 40 Gy são utilizadas para os linfomas.

A radioterapia adjuvante é usada em casos selecionados após a cirurgia para câncer cervical e endometrial. As doses de radioterapia costumam ser mais baixas comparadas com o tratamento primário, variando entre 45 e 60 Gy em frações de 1,8 a 2 Gy. Os fatores a serem considerados no planejamento da radioterapia e na seleção da dose incluem quimioterapia simultânea e comorbidades da paciente.

O planejamento do tratamento por radioterapia envolve um *software* de plano de tratamento especializado que incorpore o método de liberação de radioterapia e vários ângulos ou fontes para otimizar a dose para o tumor e minimizar o efeito da radioterapia sobre os tecidos saudáveis circundantes. A dosimetria direcionada por computador permite o cálculo das curvas de isodose, pontos de dose igual circundando uma fonte radioativa que permitam considerações cruciais em evitar a *overdose* para a bexiga e reto. Infelizmente, a tolerância à radioterapia da bexiga e do reto está próxima dos níveis de dosagem requeridos para radioterapia curativa dos cânceres pélvicos comuns.

► Fracionamento

O fracionamento é um princípio importante para biologia e tratamento da radioterapia. A dose de radioterapia total é oferecida em um período de aproximadamente 1,8-2 Gy por dia durante 5 dias por semana. O fracionamento permite tempo para as células normais se recuperarem e repararem o dano do DNA induzido por radioterapia. As células tumorais geralmente têm mecanismos de reparo disfuncionais que são, portanto, preferencialmente efetuados por radioterapia. Além disso, o fracionamento permite que as células tumorais que são relativamente resistentes à radioterapia durante um tratamento entrem na fase sensível à radioterapia do ciclo celular antes de a próxima

fração ser adicionada. Outro mecanismo de extermínio seletivo de célula tumoral se relaciona com a resistência à radioterapia induzida por hipoxia. As células tumorais hipóxicas podem se reoxigenar entre as frações, melhorando, portanto, o efeito da radioterapia durante o próximo tratamento.

MÉTODOS DE TRATAMENTO

Para cânceres ginecológicos, a radioterapia terapêutica é administrada como radioterapia externa (teleterapia), radioterapia interna (braquiterapia) ou uma combinação de ambas.

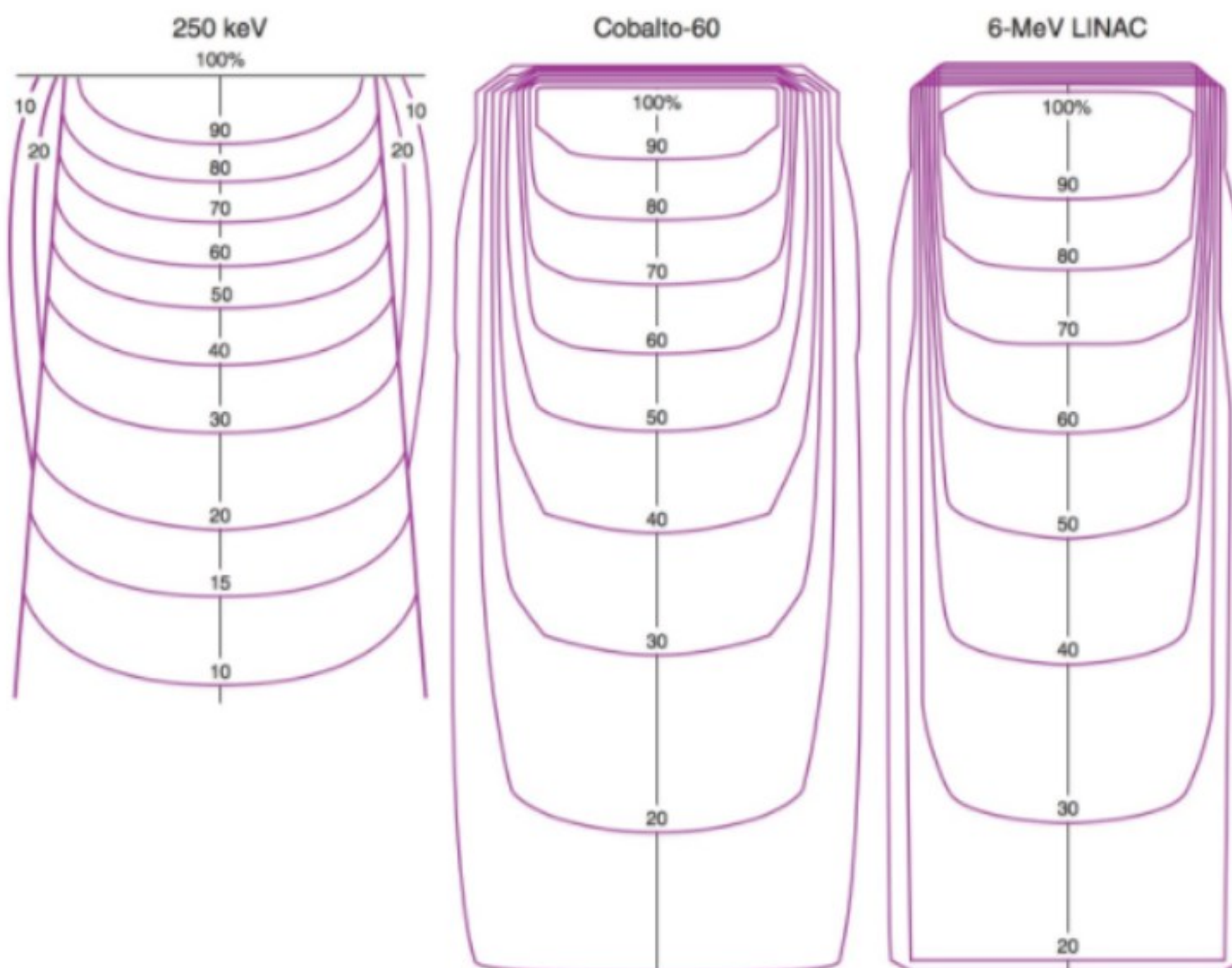
► Irradiação externa (Teleterapia)

Os primeiros radioterapeutas usavam fontes de raios X elétricos que eram basicamente modificações do aparato experimental de Roentgen. Os elétrons foram acelerados sobre um tubo de vácuo para atingir um alvo de tungstênio com a liberação subsequente de fótons. Essas unidades de ortovoltagem (140-400 keV) estavam limitadas em sua força de penetrar o tecido efetivamente devido à sua produção relativamente baixa de energia.

Consequentemente, as mudanças cutâneas fibróticas pronunciadas e os altos níveis de radioterapia óssea absorvida limitaram sua utilidade em algumas pacientes.

À medida que foram desenvolvidas unidades de geração de níveis mais altos de energia, a força de penetração dos raios X produzida foi intensificada e menos dispersão da radioterapia foi observada nas margens da área de tratamento. A dose na superfície da pele também foi diminuída, de particular importância no tratamento de pacientes obesas, e menor radioterapia óssea tóxica foi atingida (Fig. 52-3).

O objetivo do tratamento por radioterapia externa é garantir que a radioterapia seja entregue ao tecido-alvo sem afetar os tecidos não envolvidos e que a quantidade de radioterapia recebida seja o mais uniforme possível. Tradicionalmente, o planejamento do tratamento por radioterapia tem sido feito em duas dimensões (altura e largura). Hoje, isto é atingido pelo planejamento dimensional conformado otimizado para direcionar com mais precisão um tumor com os feixes de radioterapia (altura, largura e profundidade). As pacientes se submetem ao exame de tomografia computadorizada (TC) na posição de tratamento, e o volume do tecido anormal, isto é, o volume tumoral macroscópico (VTM), é delineado. Dada a possibilidade da extensão microscópica junto



▲ **Figura 52-3** Curvas de isodose típicas para ortovoltagem (250 keV), cobalto-60 e um acelerador linear 6-MeV (LINAC). A mais importante diferença entre os feixes de megavoltagem (cobalto-60 e LINAC) em comparação com o feixe de 250-keV é o movimento de 100% da linha de isodose vários milímetros por baixo da superfície. Isto resulta em eliminação das reações cutâneas graves características das fontes de radioterapia anteriores. Além disso, a energia mais alta leva a uma penetração mais profunda à medida que a energia do feixe aumenta.

aos planos teciduais, uma margem de tecido é adicionada ao VTM. Este volume maior, o volume do tumor clínico, é o volume do tecido a ser irradiado. Usando a informação proveniente destas imagens, programas de computadores especiais projetam feixes de radioterapia que se moldam ao formato do tumor.

► Irradiação interna (Braquiterapia)

A **braquiterapia** é a radioterapia na qual a fonte de radioterapia ionizante terapêutica é colocada próxima à área de tratamento. A principal vantagem da irradiação local é que uma dose relativamente alta de radioterapia pode ser aplicada a uma região anatômica limitada. A **lei do quadrado inverso** possui implicações clínicas. O princípio da lei do quadrado inverso estabelece que a intensidade da radioterapia é inversamente proporcional ao quadrado da distância da fonte. Uma importante implicante é que o rápido declínio da energia radiante suprida por uma fonte central impede a realização de doses cancerocidas nas margens da pelve. Consequentemente, a terapia externa deve ser usada para fornecer radioterapia adequada para eliminar o tumor na periferia das lesões grandes nas paredes laterais pélvicas, onde a doença metastática pode estar presente.

A braquiterapia pode ser liberada usando uma abordagem intracavitária com uma variedade de aplicadores, ou via uma abordagem intersticial usando agulhas ou cateteres. A maioria dos aplicadores para a braquiterapia intracavitária consiste em colpostatos ou ovoides em *tandem* intrauterinos ou pareados, que são colocados nos fundos de saco vaginais laterais. Os aplicadores intersticiais consistem em agulhas múltiplas que são inseridas no tecido no órgão-alvo ou próximo dele. Os isótopos radioativos são então carregados nos aplicadores no início do tratamento.

Vários isótopos estão disponíveis para a braquiterapia. A mais comumente usada nos Estados Unidos é a abordagem de baixa taxa de dose (BTD) empregando cézio-137. Contudo, a terapia de alta taxa de dose (ATD) geralmente com irídio-192 está rapidamente conquistando aceitação. A braquiterapia de alta taxa de dose (ATD) oferece algumas vantagens sobre a BTD, uma vez que ela pode ser usada em uma base ambulatorial, elimina a exposição, por parte da equipe médica, à radioterapia e tem tempos de tratamento mais curtos.

TRATAMENTO DO CÂNCER GINECOLÓGICO

► Câncer de colo uterino

O tratamento do câncer de colo uterino é considerado um exemplo primário da aplicação bem-sucedida da radioterapia. A relativa acessibilidade da lesão cervical central, um padrão de disseminação metastático e local previsível e a tolerância do colo uterino à radioterapia e tecidos circundantes muitas vezes permitem a administração da terapia curativa em casos de carcinoma do colo uterino.

A radioterapia com intenção curativa usa radioterapia de feixe externo e intracavitária. A radioterapia paliativa para o câncer do colo uterino avançado ou recorrente pode usar as duas modalidades para o controle do sangramento, manejo da doença na pelve e alívio da dor.

O tamanho do campo de radioterapia usado para tratar de uma paciente com carcinoma de colo deve ser cuidadosamente projetado para abranger aquelas estruturas em risco de disseminação regional do câncer. O objetivo da radioterapia externa neste caso é esterilizar a doença metastática para os linfonodos pélvicos e paramétrios e/ou diminuir o risco de lesão cervical para permitir a colocação ideal das fontes radioativas intracavitárias. Um campo de radioterapia padrão para a radioterapia de feixe externo se estende inferiormente para o púbis médio ou 3-4 cm abaixo da doença mais distal, superiormente para a interface entre a quarta e a quinta vértebras interlobares e lateralmente a pelo menos 1 cm aos marcadores pélvicos ósseos. A dose de radioterapia de feixe externo é de aproximadamente 40-45 Gy.

A análise racional para a radioterapia por feixe externo é o tratamento da cadeia linfática junto das paredes laterais pélvicas, mas isto também inclui a redução do tumor cervical primário. Contudo, de modo a liberar uma dose curativa para o tumor, a braquiterapia precisa acompanhar a radioterapia de feixe externo. Isto é feito em sua maioria pela radioterapia de ATD aplicada diretamente ao tumor via um aplicador vaginal. As doses de radioterapia são comumente calculadas com base em dois pontos de referência. O ponto A define um ponto 2 cm lateral e 2 cm superior ao orifício cervical externo no plano do implante. O ponto B está localizado 3 cm lateral ao ponto A. A dose total para o tratamento primário do câncer cervical varia entre 75 e 90 Gy quando a dose externa e a braquiterapia são combinadas.

A radioterapia definitiva é uma alternativa aceitável para a cirurgia radical para mulheres com doenças de estágio inicial (estádios IA, IB e IIA não extenso) e é o tratamento de escolha nos estádios mais avançados. A quimioterapia com base na cisplatina simultânea é sinérgica e leva a um melhor controle tumoral e resposta clínica. Inúmeros estudos mostram que a radioterapia e a quimioterapia concomitantes (quimiorradioterapia) melhoram a sobrevida global e livre de progressão nas pacientes com câncer de colo uterino.

A quimioterapia simultânea não leva em geral a atrasos no tratamento, e sensibiliza as células de câncer de colo uterino aos efeitos da radioterapia. Os seus mecanismos de ação propostos incluem interferência com e modificação do reparo da lesão subletal, distribuição de fase celular, vascularidade tumoral, células hipóxicas, repovoamento, curva de sobrevivência celular e apoptose, culminando todos em dano letal celular máximo.

O volume de tratamento para mulheres que se submetem à radioterapia de feixe externo após a cirurgia radical geralmente envolve a totalidade da pelve. As pacientes com doença metastática existente ou suspeita para os linfonodos periaórticos podem ser consideradas para a radioterapia de campo estendido, que inclui um campo de radioterapia para-aórtico.

► Câncer endometrial

A decisão de usar tratamento por radioterapia para o câncer endometrial é muitas vezes tomada após o estadiamento cirúrgico detalhado ter sido feito e é dependente do risco estimado da doença recorrente. As pacientes têm sido tradicionalmente divididas em diferentes grupos de risco para as decisões de tratamento adjuvante com base na probabilidade de recorrência.

Em geral, as pacientes sob **baixo risco** têm a doença confinada ao endométrio. A radioterapia adjuvante deve ser considerada nas pacientes com mais de 60 anos e nas pacientes com tumores muito mal diferenciados (grau 3), envolvimento do segmento uterino inferior e tumor de tamanho grande. Contudo, estes critérios são controversos e a decisão de administrar a radioterapia adjuvante na doença de estágio inicial é tomada com o discernimento do médico.

As pacientes de **risco intermediário** têm cânceres que estão confinados ao útero, mas invadem o miométrio ou demonstram envolvimento cervical oculto. Outros fatores prognósticos adversos que aumentam o risco de recorrência incluem invasão do terço externo do miométrio, diferenciação histológica insatisfatória e presença de invasão linfovascular. A presença desses fatores de risco pode sugerir a administração de radioterapia pélvica adjuvante para reduzir as taxas de recorrência local.

As pacientes com **alto risco de recorrência** têm tumores com envolvimento do estroma cervical (estágio II), doença extrauterina (estágio III e IV) ou histologias de alto risco (tumores papilares serosos ou de células claras). As histologias de alto risco têm uma propensão para disseminação linfovascular e abdominal superior e estão associadas com um resultado pior do que os adenocarcinomas hormônio dependentes, endometrioides mais frequentemente. Quando há presença de uma doença de alto risco e confinada à pelve, a radioterapia para toda a pelve com ou sem braquiterapia vaginal deve ser considerada. Na presença de doença a distância, uma combinação de radioterapia e quimioterapia será necessária para atingir o controle do tumor.

A radioterapia primária pode ser usada em mulheres que são consideradas de alto risco cirúrgico, como as idosas e aquelas com comorbidades significativas. As pacientes com adenocarcinoma bem-diferenciado podem ser manejadas com *tandem* e ovoides ou cápsulas de Simon intrauterinas. As pacientes com cânceres moderada ou gravemente diferenciados ou aquelas com envolvimento do colo uterino correm risco de disseminação de linfonodo parametrial e pélvico e devem receber a radioterapia para a totalidade da pelve antes da braquiterapia.

► Câncer ovariano

O papel da radioterapia no manejo do câncer ovariano é menor. Não existem ensaios bem-estruturados que demonstrem o benefício da radioterapia de feixe externo no tratamento do câncer ovariano. Vários estudos têm comparado o uso de fosfato crômico (32p) intraperitoneal com quimioterapia à base de platina no câncer ovariano de estágio inicial. Nenhum desses ensaios mostrou uma diferença nas taxas de sobrevida em 5 anos, mas a taxa de complicação gastrointestinal foi significativa no grupo da radioterapia. A radioterapia local é ocasionalmente usada para o tratamento das recorrências isoladas no câncer ovariano.

► Câncer vaginal

A radioterapia permanece o tratamento primário para câncer vaginal, que é uma das mais raras malignidades humanas e historicamente uma das mais graves. Uma revisão de 1954 de uma série de 992 pacientes publicada registrou uma taxa de sobrevida em 5 anos global de 18%. Estudos mais recentes, contudo,

têm mostrado taxas de cura global em 5 anos de 40-50%. Tal melhora nas taxas de sobrevida é atribuída à terapia por feixe externo de megavoltagem junto com avanços físicos e técnicos na radioterapia local. Apesar de a radioterapia ser a modalidade de tratamento primária para os cânceres vaginais, não existem protocolos de tratamento padronizados. Com o carcinoma de células escamosas compreendendo a forma mais comum de câncer vaginal, a maioria dessas pacientes se submete à radioterapia para toda a pelve seguida por braquiterapia intracavitária ou intersticial. As pacientes com lesões envolvendo o terço inferior da vagina devem ter os linfonodos inguinal e femoral incluídos no campo de tratamento de feixe externo. A radioterapia para campo estendida incluindo linfonodos periaórticos pode ser necessária se os estudos de imagem revelarem doença pélvica ou periaórtica volumosa.

► Câncer vulvar

Levemente mais comum que o câncer vaginal (5% vs. 2% das malignidades femininas), o câncer vulvar geralmente tem origem na célula escamosa. A base do tratamento de câncer vulvar de estádios I e II é cirúrgica, consistindo muitas vezes em vulvectomia radical mais linfadenectomia inguinofemoral. A radioterapia pélvica adjuvante beneficia pacientes com margens cirúrgicas próximas ou positivas, bem como pacientes com linfonodos inguinofemorais positivos. Nas pacientes com câncer escamoso vulvar mais avançado (estádio III ou IV), a quimiorradioterapia pode reduzir a necessidade de uma cirurgia mais radical, incluindo exenteração pélvica primária.

► Complicações da radioterapia

Os esquemas de radioterapia são formulados para maximizar as chances de cura necessária para provocar a menor quantidade de dano aos tecidos normais. Os efeitos da radioterapia sobre o tecido normal correspondem ao limite de doses de radioterapia terapêutica que podem ser administradas. Nos cânceres ginecológicos, as complicações mais sérias são aquelas envolvendo os sistemas gastrointestinal ou geniturinário.

O planejamento da dosimetria de radioterapia leva em consideração a sensibilidade dos órgãos pélvicos, que varia grandemente entre os diferentes tecidos. A mucosa vaginal tolera 20.000-25.000 cGy na área da cúpula vaginal, ao passo que a mucosa vesical tolera apenas 7.000 cGy de radioterapia total. A mucosa do reto é ainda mais sensível, com 5.000-6.000 cGy como a dose de máxima tolerância. Os órgãos pélvicos mais sensíveis são os ovários, que cessarão toda produção hormonal quando uma dose de 2.000 cGy é atingida. Contudo, aproximadamente 50% de todos os ovários cessam a produção de hormônio quando cerca de metade desta dose é administrada.

As complicações da radioterapia são classificadas como precoces ou tardias. As reações **precoces** à radioterapia resultam do dano direto das células parenquimatosas nos órgãos que são sensíveis à radioterapia. Estas incluem enterite, proctossigmoidite, cistite, vulvite e, ocasionalmente, depressão dos elementos da medula óssea. Os efeitos colaterais intestinais compreendem cólicas e diarreia que requerem ajustes alimentares e o uso criterioso de agentes antidiarreicos. Esses problemas geralmente

respondem à medicação adequada, mas ocasionalmente a radioterapia deve ser interrompida ou reduzida devido às reações agudas fulminantes.

As reações **tardias** à radioterapia são tidas como causadas pelo lento dano vascular junto com o dano direto das células parenquimatosas. Essa lesão pode ser manifestada por proctossigmoidite crônica, cistite hemorrágica e estenose dos intestinos grosso e delgado e a formação de fistulas retovaginal e vesicovaginal. A fibrose pélvica e a perda de função ovariana podem afetar a atividade sexual nas pacientes mais jovens.

De modo a proteger os órgãos pélvicos da lesão proveniente da radioterapia, as curvas de isodose devem ser calculadas com extremo cuidado para minimizar a radioterapia para a bexiga e o reto. Nas pacientes jovens, férteis, que requerem radioterapia para a pelve, os ovários podem ser cirurgicamente movidos de sua localização dentro do campo e área de radioterapia dentro das goteiras paracólicas (ooforopexia). Em muitos casos, isto irá preservar a função ovariana após a radioterapia. Quando a braquiterapia é administrada usando um aplicador vaginal, a vagina é tampada com gaze ao redor do aplicador, criando, desse modo, uma distância maior entre a fonte da radioterapia e a bexiga e o reto.

NOVAS DIREÇÕES NA RADIOTERAPIA

No momento encontram-se em desenvolvimento novas, melhoradas estratégias de tratamento por radioterapia. Estas incluem sensibilizadores à radioterapia mais efetivos, terapia por feixe de nêutron e esquemas de fracionamento alterados. A radioterapia de intensidade modulada (RTIM) tem surgido como uma nova técnica de teleterapia. A RTIM melhora a capacidade de adaptação do volume de tratamento às formas tumorais tridimensionais. A intensidade do feixe da radioterapia varia de acordo com a forma do tumor. A intensidade da dose de radioterapia é aumentada em áreas de volume tumoral amplo, enquanto a radioterapia ao tecido circundante é significativamente diminuída. Esta dose de radioterapia moldada ao tumor pretende maximizar a dose tumoral enquanto protege o tecido normal circundante. À medida que as mais recentes tecnologias de imagem por computador continuam a melhorar, avanços adicionais no contorno anatômico para planejamento e tratamento são esperados que se transformem em melhores taxas de controle local, bem como uma sobrevida melhorada, com uma margem de segurança mais ampla.

Ahmad A, Jhingran A. New radiation techniques in gynecological cancer [review]. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:569-579. PMID: 15304149.

Brown AK, Madom L, Moore R, Granai CO, DiSilvestro P. The prognostic significance of lower uterine segment involvement in surgically staged endometrial cancer patients with negative nodes. *Gynecol Oncol* 2007;105:55-58. PMID: 17157904.

Cardenes H, Randall ME. Integrating radiation therapy in the curative management of ovarian cancer: Current issues and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:67-70. PMID: 10671660.

Cmelak AJ, Kapp DS. Long-term survival with whole abdominopelvic irradiation in platinum-refractory persistent or recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;65:453-460. PMID: 9190975.

Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: Multicentre randomized trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000;355:1404-1411. PMID: 10791524.

Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-880. PMID: 14990643.

Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:138-147. PMID: 15850914.

Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol* 2005;23:7428-7436. PMID: 16234510.

Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-786. PMID: 11564482.

Greven KM, Corn BW. Endometrial cancer. *Curr Prob Câncer* 1997;21:65-127. PMID: 9128804.

Grigsby P, Russell A, Bruner D, et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1289-1299. PMID: 7713788.

Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: A randomized trial. *Cancer* 2002;94:117-124. PMID: 11815967.

Hasselle MD, Rose BS, Kochanski JD, et al. Clinical outcomes of intensity-modulated pelvic radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;80:1436-1445. PMID: 20708346.

Keys H, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-1161. PMID: 10202166.

Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1085-1091. PMID: 19880262.

Klopp AH, Eifel PJ. Chemoradiotherapy for cervical cancer in 2010. *Curr Oncol Rep* 2010;13:77-85. PMID: 21042887.

Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-540. PMID: 9284774.

Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuj K, et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1424-1431. PMID: 15275728.

Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:79-85. PMID: 9747823.

Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143.

Nag S, Chao C, Erickson B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:33-48. PMID: 11777620 [Erratum: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1157].

Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:201-211. PMID: 109249990.

- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:351-361. PMID: 9312522.
- Okada M, Kigawa J, Minagawa Y, et al. Indication and efficacy of radiation therapy following radical surgery in patients with stage IB to IIB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998;70:61-64. PMID: 9698475.
- Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613. PMID: 10764420.
- Pickel H, Lahousen M, Petru E, et al. Consolidation radiotherapy after carboplatin-based chemotherapy in radically operated advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:215-219. PMID: 10021304.
- Pinnilla J. Cost minimization analysis of high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;42:87-90. PMID: 9747824.
- Rose P, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl Med* 1999;340:1144-1153. PMID: 10202165.
- Thomas G, Dembo A, Ackerman I, et al. A randomized trial of standard versus partially hyper-fractionated radiation with or without concurrent 5-fluororacil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998;69:137-145. PMID: 9600821.
- US Department of Health and Human Services. *Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer*. Bethesda, MD: National Cancer Institute Clinical Announcement; February 1999.
- Wang X, Liu R, Ma B, et al. High dose rate versus low dose rate intracavitary brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD007563. PMID: 20614461.
- Young RC, Brady MF, Nieberg RK, et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: A randomized phase III trial of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin – A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:4350-4355. PMID: 14645424.

Página propositalmente deixada em branco

Infertilidade

Shahin Ghadir, MD
Gayane Ambartsumyan, MD, PhD
Alan H. DeCherney, MD

53



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Avaliações masculina e feminina são necessárias para obter o diagnóstico.
- ▶ Parceiro do sexo masculino:
 - História
 - Análise do sêmen
 - Se a análise do sêmen for anormal, encaminhar para urologia, avaliação endócrina e cariotipagem em casos graves
 - Painel de doenças infecciosas imposto pela condição se o tratamento incluir inseminação intrauterina ou fertilização *in vitro*
- ▶ Parceira do sexo feminino:
 - História, confirmar ovulação
 - Exame físico para avaliar a cérvix, o útero e os anexos em busca de patologias
 - Exame de sangue e ultrassonografia no terceiro dia do ciclo para avaliar a reserva ovariana
 - Histerossalpingografia para avaliar a cavidade uterina e as tubas uterinas
 - Possível histerossonografia para avaliar a cavidade uterina
 - Laparoscopia para avaliar endometriose quando indicada
 - Painel de doenças infecciosas imposto pela condição se for realizada fertilização *in vitro*

O número de consultas por infertilidade tem aumentado nas últimas décadas. Em alguns casos, os casais adiam voluntariamente a gestação a fim de estabelecer as carreiras, e podem experimentar um declínio na fertilidade relacionado com a idade. Têm ocorrido avanços significativos nas técnicas de reprodução assistida (TRA), desde a melhora do meio de cultura embrionário até a injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) e o diagnóstico genético pré-implantacional (PGD), que têm resultado em aumentos notáveis nas taxas de gravidez por fertilização *in vitro*-transferência de

embriões (FIV-TE). Esses avanços acoplados com a conscientização pública crescente e a aceitação de TRA têm estimulado as mulheres ou os casais com infertilidade a buscarem cuidado médico.

Definição

Infertilidade é definida como a incapacidade de um casal conceber no período de um ano. **Esterilidade** envolve uma incapacidade intrínseca de atingir a gravidez, ao passo que a infertilidade envolve uma diminuição na capacidade de conceber e é sinônimo de **subfertilidade**. A **infertilidade primária** aplica-se àqueles que nunca conceberam, ao passo que a **infertilidade secundária** designa aqueles que conceberam em algum momento no passado.

Fecundidade é a probabilidade de ter um nascido vivo em um ciclo menstrual. **Fecundabilidade** é expressa como a probabilidade de concepção por mês de exposição. A fertilidade, bem como a infertilidade, de uma mulher ou de um casal é mais bem percebida como fecundabilidade, visto que poucos pacientes inférteis são estéreis. Ela também permite uma comparação direta das opções de tratamento durante um período de tempo mais funcional.

A prevalência de mulheres diagnosticadas com infertilidade é de aproximadamente 13%, com uma variação de 7 a 28%, dependendo da idade da mulher. Ela tem permanecido estável nos últimos 40 anos; etnia ou raça parece ter pouco efeito sobre a prevalência. Contudo, a incidência de infertilidade primária tem aumentado, com uma diminuição concomitante da infertilidade secundária, mais provavelmente como um resultado de mudanças sociais, como o adiamento da gravidez.

Em casais férteis normais que têm relações sexuais frequentes, estima-se que a fecundabilidade seja de aproximadamente 20-25%. Cerca de 85-90% dos casais com relação sexual sem proteção irão conceber dentro de um ano. A esterilidade afeta 1-2% dos casais.

PATOGÊNESE

A infertilidade pode ser devido a um parceiro ou a ambos. Em geral, uma etiologia para infertilidade pode ser encontrada em 80% dos casos com uma distribuição uniforme de fatores

masculinos e femininos, incluindo casais com múltiplos fatores. Um diagnóstico primário de fator masculino é feito em aproximadamente 25% dos casos. Disfunção ovulatória e fatores tubários/peritoneais compreendem a maioria dos casos de infertilidade por fator feminino. Em 15-20% dos casais inférteis, a etiologia não pode ser encontrada, e um diagnóstico de infertilidade inexplicada é feito.

PREVENÇÃO

A prevenção de infertilidade é difícil de atingir e, dessa forma, discutir, visto que um casal não está realmente ciente do diagnóstico até tentar atingir a gravidez. Embora difícil de realizar, existem alguns passos que podem ser tomados para possivelmente diminuir o risco de infertilidade.

Embora a infertilidade seja definida como a falha em alcançar a gravidez após 12 meses ou mais, avaliação mais precoce pode ser justificada dependendo da história da paciente e é indicada para mulheres com mais de 35 anos. Como a fertilidade está relacionada com o envelhecimento nas mulheres e talvez nos homens após os 50 anos de idade, a paciente deve estar ciente desses riscos quando considera adiar a gravidez. Portanto, é de responsabilidade do profissional da atenção primária ou do ginecologista discutir abertamente fertilidade e envelhecimento durante uma consulta de rotina da mulher. As novas técnicas de criopreservação de oócitos são muito promissoras para mulheres que desejam protelar a gravidez e devem ser abordadas com as pacientes para aumentar o conhecimento.

Extremos de peso também têm sido associados com infertilidade em mulheres, principalmente devido à anovulação. Assim, um estilo de vida saudável pode melhorar a fertilidade em mulheres com disfunção ovulatória. Contudo, além do que foi previamente mencionado, há pouca evidência de que variações alimentares aumentam a fertilidade. As mulheres também devem ser aconselhadas a tomar suplemento de ácido fólico (pelo menos 400 µg diariamente) quando estão tentando engravidar.

O tabagismo tem um efeito adverso substancial sobre a fertilidade feminina, conforme demonstrado por uma recente metanálise, e também causa anormalidades nos parâmetros do espermograma. Portanto, os casais que fumam e estão tentando engravidar devem ser avisados sobre estes efeitos. O consumo moderado de álcool e cafeína não tem efeito adverso sobre a fertilidade; contudo, níveis mais altos de álcool e drogas recreacionais devem ser desencorajados para os casais que estão tentando engravidar.

Por fim, os casais que querem ter filhos devem ser aconselhados a evitar o uso de lubrificantes vaginais, porque eles podem ser tóxicos para os espermatozoides, com base no seu efeito demonstrado *in vitro*. Se necessário, pode ser melhor recomendar óleo mineral, óleo de canola ou lubrificantes baseados em hidroxiethylcelulose.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL & ACHADOS CLÍNICOS

O arsenal de testes diagnósticos disponíveis para a avaliação de um casal infértil é grande. Portanto, o médico deve ser criterioso no uso dos testes. A história e o exame físico modelam o algoritmo de testes endocrinológicos e radiológicos específico para cada paciente. Outros fatores que devem ser considerados incluem a idade da paciente, os riscos associados com o teste, a invasividade, o custo e as probabilidades de achados significativos (Quadro 53-1). A paciente deve ser incluída no processo de tomada de decisão.

► Avaliação de nova paciente

O aspecto inicial da entrevista inclui discussão dos fatores (i.e., ovulação, concentração de espermatozoide, reserva ovariana, etc.) que afetam a fertilidade, de modo que a paciente esteja ciente das etiologias potenciais. Nessas circunstâncias, o médico pode apresentar um algoritmo para a avaliação diagnóstica que a paciente entenda. Isso ajudará a paciente a compreender as peculiaridades dos testes específicos, como momento certo para fazer a histerossalpingografia em relação ao dia do ciclo menstrual, e fornecerá uma oportunidade para a paciente fazer perguntas relacionadas à fertilidade e abordar quaisquer informações obtidas de amigos, familiares ou da internet.

A avaliação clínica inicial deve começar com uma história completa dos dois parceiros. Os fatores que devem ser considerados enquanto a história médica é obtida estão descritos no Quadro 53-2 para as mulheres e no Quadro 53-3 para os homens. A história deve guiar o exame físico além da avaliação geral; por exemplo, um exame retovaginal para detectar nodularidade no ligamento uterosacral associada com endometriose está indicado se a mulher apresentar uma história de dismenorreia grave. Contudo, um exame físico completo pode revelar informações importantes como *acantose nigricans* e sua associação com resistência à insulina.

Os testes laboratoriais e radiológicos avaliam quatro aspectos principais para fertilidade em um casal: o esperma (fator masculino), o oócito (fator ovulatório e reserva ovariana), o transporte (fator pélvico incluindo tubas uterinas) e a implantação do ovo (útero). Em muitos casos, o casal estará tentando absorver quantidades significativas de informação, algumas das quais podem ser altamente técnicas, em um momento de emoção intensificada. É, portanto, útil oferecer literatura ou um resumo escrito da discussão. Muitas vezes, a história inicial indicará um provável diagnóstico ou uma causa contribuinte para a infertilidade, mas é importante completar uma avaliação básica de todos os fatores principais, de modo que um diagnóstico secundário não seja ignorado.

► Avaliação do parceiro masculino

O fator masculino é diagnosticado em 25-40% dos casais inférteis. A maioria dos diagnósticos envolve patologia testicular como varicocele. Embora a validação esteja incompleta, existe uma tendência para aumentar o uso de técnicas moleculares para quantificar o potencial de fertilidade do sêmen à medida que o conhecimento de genética molecular fundamental se expande. A experiência e a investigação baniram vários testes

Quadro 53-1 Causas de infertilidade

Fator masculino	Fator ovulatório (cont.)
Distúrbios endócrinos	Defeitos periféricos
Disfunção hipotalâmica (síndrome de Kallmann)	Disgenesia gonadal
Insuficiência hipófise (tumor, radioterapia, cirurgia)	Insuficiência ovariana precoce
Hiperprolactinemia (medicamentos, tumor)	Tumor ovariano
Androgênios exógenos	Resistência ovariana
Distúrbios da tireoide	Doença metabólica
Hiperplasia suprarrenal	Doença da tireoide
Distúrbios anatômicos	Doença hepática
Ausência congênita dos ductos deferentes	Doença renal
Obstrução dos ductos deferentes	Obesidade
Anomalias congênitas do sistema ejaculatório	Excesso de androgênio, suprarrenal ou neoplásico
Espermatogênese anormal	Fator pélvico
Anormalidades cromossômicas	Infecção
Orquite por caxumba	Apendicite
Criptorquidia	Doença inflamatória pélvica
Exposição química ou à radioterapia	Aderências uterinas (síndrome de Asherman)
Motilidade anormal	Endometriose
Ausência de cílios (síndrome de Kartagener)	Anormalidades estruturais
Varicocele	Exposição ao dietilestilbestrol (DES)
Formação de anticorpos	Falha de fusão normal do trato reprodutivo
Disfunção sexual	Mioma
Ejaculação retrógrada	Fator cervical
Impotência	Congênito
Diminuição da libido	Exposição ao DES
Fator ovulatório	Anormalidade nos ductos de Müller
Defeitos centrais	Adquirido
Anovulação hiperandrogênica crônica	Tratamento cirúrgico
Hiperprolactinemia (medicamentos, tumor, sela vazia)	Infecção
Insuficiência hipotalâmica	
Insuficiência hipófise (trauma, tumor, congênita)	

Quadro 53-2 História médica para infertilidade por fator feminino

Exposição ao dietilestilbestrol (DES) <i>in utero</i>
História de desenvolvimento puberal
Características atuais do ciclo menstrual (quantidade, duração, sintomas pré-menstruais)
História contraceptiva
Gestações prévias, resultados
Cirurgias prévias, especialmente pélvica
Infecção prévia
História de esfregaço de Papanicolaou anormal, tratamento
Drogas e medicações
Saúde geral (dieta, estabilidade do peso, padrões de exercício físico, revisão de sistemas)

previamente utilizados para avaliar a fertilização para interesse histórico. Além da história e do exame físico, a avaliação inicial do fator masculino é realizada por meio da análise do sêmen. Se anormal, o espermograma deve ser repetido em quatro semanas ou mais para confirmar os achados. A análise de sêmen normal exclui qualquer fator masculino importante, ao passo que o espermograma anormal sugere a necessidade de avaliação adicional (endócrina, urológica ou genética).

A. Análise do sêmen

O parceiro do sexo masculino deve abster-se de relações sexuais por 2-5 dias antes de coletar a amostra, que deve ser recebida no laboratório dentro de uma hora da coleta. O Quadro 54-3 cita os valores normais do sêmen. Se os parâmetros fundamentais de

Quadro 53-3 História médica para infertilidade por fator masculino

Anormalidades congênitas
Testículos retidos
Paternidade prévia
Frequência de relações sexuais
Exposição a toxinas
Cirurgia prévia
Infecções prévias, tratamento
Drogas e medicações
Saúde geral (dieta, exercício físico, revisão de sistemas)
Diminuição na frequência de barbear-se

Quadro 53-4 Parâmetros normais do sêmen

Liquefação	30 minutos
Contagem	20 milhões/mL ou mais
Motilidade	> 50%
Volume	2 mL ou mais
Morfologia	
Critérios da OMS	> 30% normal
Critérios estritos de Kruger	> 14% normal
pH	7,2-7,8
Contagem de leucócitos	< 1 milhão/mL

contagem e de motilidade forem normais, a avaliação da morfologia dos espermatozoides torna-se mais crítica. Experiência especializada em determinar a morfologia dos espermatozoides e aplicação estrita dos critérios devem ser utilizadas antes de declarar o sêmen normal.

Os parâmetros do sêmen nos homens férteis normais podem variar significativamente com o passar do tempo, e a primeira resposta para qualquer resultado anormal deve ser esperar um intervalo de várias semanas e repetir o teste. Uma análise de sêmen normal geralmente irá excluir fator masculino significativo. Embora baixa contagem, diminuição da motilidade e aumento nos números de formas anormais estejam associados mais frequentemente com infertilidade, parâmetros de sêmen desfavoráveis ainda podem ser encontrados em 20% dos homens que se submetem a vasectomia após terem completado suas famílias. Se a análise do sêmen revela parâmetros anormais ou limítrofes, a história deve ser revisada para qualquer causa aproximada de uma anormalidade, tendo em mente que o ciclo de espermatogênese dura aproximadamente 74 dias. Um homem com < 5 milhões de espermatozoides por mililitro indica uma avaliação endócrina incluindo hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e testosterona, ou um cariótipo em casos selecionados. O paciente deve ser encaminhado ao urologista com um interesse especial e experiência em infertilidade, conforme indicado.

B. Ensaios de DNA

Vários testes, incluindo teste de estrutura da cromatina espermática (SCSA), ensaio cometa e teste *terminal deoxyuridine triphosphate* (dUTP) *nick-end labeling* (TUNEL), foram desenvolvidos para quantificar o dano ao DNA ou a cromatina (DNA compactado). Há alguma evidência associando aumento do dano de DNA, conforme determinado por esses testes, com resultado de fertilidade insatisfatório. O SCSA determina a porcentagem de cromatina que é fragmentada expondo o DNA do espermatozoide à desnaturação ácida (DNA fragmentado é mais vulnerável). A experiência clínica não tem correspondido às expectativas iniciais, embora o teste possa ser útil para casais com infertilidade inexplicada com repetidos fracassos na fertilização *in vitro* (FIV).

O ensaio cometa consiste em colocar o DNA do esperma em eletroforese em gel; o DNA com aumento nas rupturas de filamentos será menor e portanto se movimenta mais na lâmina. O teste de TUNEL identifica as rupturas de filamentos de DNA por sua incorporação de dUTP rotulados. Os ensaios cometa e TUNEL não são amplamente utilizados.

C. Outros testes

A avaliação mais detalhada da função do esperma pode incluir teste pós-relação sexual, estudos de anticorpos, ensaio de penetração do esperma (ensaio de penetração de oócito de camundongo). Tais avaliações são projetadas para investigar problemas mais sutis ou anormalidades de função não revelados pela avaliação do número de espermatozoides e de sua motilidade. Embora úteis em alguns casos, a sensibilidade desses ensaios para detectar a fertilidade ainda é incerta e varia com o laboratório particular onde o teste é realizado. Como ainda não foi aceita nenhuma metodologia universal, a interpretação desses testes requer comunicação direta com o laboratório selecionado.

O muco cervical é uma secreção heterogênea contendo mais de 90% de água. Ele tem propriedades intrínsecas incluindo consistência, filância (capacidade de alongamento) e forma de folha de samambaia ao se cristalizar. Quando o muco é obtido do canal cervical na fase pré-ovulatória, ele normalmente exibe uma resposta ao ambiente com grande quantidade de estrogênio. O muco é fino, aquoso e acelular; ele seca em um padrão cristalino (samambaia) e age como um reservatório facilitador para o espermatozoide.

O espermatozoide funcional deve interagir normalmente com o oócito e células adjacentes na tuba uterina. A migração normal do espermatozoide é afetada por atrito e filtração e estima-se que menos de 1.000 espermatozoides sejam encontrados no ambiente do oócito. A interação inicial entre espermatozoide e o trato genital feminino pode ser determinada pelo exame do muco cervical pós-relação sexual (teste de Sims-Huhner).

O objetivo desse teste é determinar o número de espermatozoides ativos no muco cervical e a extensão da sobrevivência deles (em horas) após a relação sexual. O teste deve ser realizado o mais próximo possível da ovulação, mas não depois. O procedimento envolve aspirar muco cervical com uma seringa 6-8 horas após a relação e verificar sob um microscópio o número e a motilidade dos espermatozoides; menos de 10 espermatozoides móveis por campo de alta potência é considerado anormal. O teste pós-relação sexual é controverso e tem uso limitado na avaliação da infertilidade. Seu valor em avaliar a hostilidade cervical ao espermatozoide nunca foi comprovado.

Os testes desenvolvidos para prever a capacidade de fertilização do espermatozoide incluem o teste de penetração na zona livre de oócito de camundongo (o ensaio de penetração do espermatozoide) e o teste da hemizona. Esses ensaios comparam a capacidade que o espermatozoide tem de penetrar na zona livre de oócito de camundongo (um oócito de camundongo no qual a zona pelúcida foi enzimaticamente digerida) ou de se ligar à zona humana com espermatozoide de um doador fértil conhecido. O valor desses testes permanece controverso e eles não estão em uso clínico geral.

O espermatozoide possui antígenos e o sêmen pode conter anticorpos, incluindo anticorpos de aglutinação espermática, de

imobilização espermática ou citotóxicos. Os anticorpos podem ser medidos no sêmen ou no soro. O teste das imunoesferas é o ensaio de anticorpos utilizado em muitos laboratórios e é considerado positivo quando apenas 20% ou mais dos espermatozoides móveis têm união com as imunoesferas. Contudo, o teste é considerado clinicamente significativo quando 50% dos espermatozoides são revestidos com imunoesferas.

► Avaliação da parceira do sexo feminino

A. Fator ovulatório

Uma disfunção ovulatória é responsável por aproximadamente 20-25% dos casos de infertilidade (~40% da infertilidade por fator feminino). O problema deve ser investigado primeiro por revisão de fatores históricos, incluindo o início da menarca, a duração do ciclo atual (intervalo intermenstrual) e a presença ou ausência de sintomas pré-menstruais como sensibilidade mamária, distensão abdominal ou dismenorreia. Sinais e sintomas de doença sistêmica, particularmente de hipertireoidismo ou hipotireoidismo, e sinais físicos de doença endócrina (i.e., hirsutismo, galactorreia e obesidade) devem ser observados. O grau e a intensidade do exercício físico, história de perda de peso e queixas de fogachos são indícios clínicos para possível disfunção endócrina ou ovulatória.

1. Pool folicular — No início da gestação, as células germinativas sofrem mitose para produzir oogônias. As oogônias sofrem meiose na sua transformação para oócitos, mas cessam na prófase de meiose I até o momento da ovulação. Uma camada de células da granulosa envolve os oócitos, criando o folículo. Uma mulher terá o maior número de células germinativas, aproximadamente 6 milhões, nos seus ovários com 20 semanas de gestação. Desse ponto em diante, a atresia esvazia o lago folicular rapidamente, com apenas 1-2 milhões de oócitos permanecendo no momento do nascimento. Os ovários contêm aproximadamente 500.000 oócitos no momento da primeira ovulação. A menopausa sinaliza a depleção completa das células germinativas, com uma mulher tendo ovulado aproximadamente 500 oócitos durante seus anos reprodutivos.

2. Reserva ovariana — Existe uma relação inversa entre fecundidade e a idade da mulher. O declínio na fecundidade é um resultado da atresia folicular progressiva por meio da apoptose, que acelera no início dos trinta anos e progride rapidamente no final dos trinta e início dos quarenta anos. Simultaneamente, há uma diminuição na qualidade folicular como um resultado de um aumento nos oócitos com anomalias cromossômicas e deleções progressivas no DNA mitocondrial. O conceito de reserva ovariana representa o *pool* folicular remanescente dos ovários. À medida que a reserva ovariana diminui, a responsividade dos ovários às gonadotrofinas diminui, necessitando de quantidades mais altas de FSH para atingir crescimento e maturação folicular.

A reserva ovariana deve ser avaliada nas mulheres com mais de 35 anos de idade que buscam a fertilidade. A avaliação do nível de FSH e estradiol na fase folicular inicial (dias 2-4 do ciclo) pode fornecer orientação útil quanto à probabilidade de atingir sucesso, visto que elevações leves no FSH ou no estradiol podem preceder disfunção ovulatória clínica, mas ainda indicam um prognóstico

ruim para gravidez bem-sucedida. O uso do teste de provocação de clomifeno não é mais utilizado, ao passo que testes mais recentes como inibina-B e hormônio antimülleriano (AMH) precisam ser validados em grandes estudos. A causa específica de oligovulação ou de anovulação é determinada pela história, pelo exame físico e por estudos laboratoriais apropriados.

3. Confirmação da ovulação — Se a paciente relata uma história de dor periovulatória e/ou menstruações regulares com sintomas pré-menstruais (cefaleias, distensão abdominal, cólicas e labilidade emocional) e dismenorreia leve ocorrendo em intervalos de 28-32 dias, a probabilidade de ela ter ciclos ovulatórios regulares é muito alta. Do contrário, a ovulação pode ser confirmada com um ensaio de progesterona no soro realizado na metade da fase lútea ou na terceira semana do ciclo. Níveis de progesterona de 3 ng/mL ou mais altos são consistentes com ovulação.

A **ultrassonografia** pélvica pode fornecer evidência de ovulação. Na fase folicular, o folículo em desenvolvimento pode ser monitorado para maturação e ruptura subsequente. O desaparecimento ou mudança do folículo e líquido livre no fundo de saco podem documentar ovulação.

Para detectar a onda de LH, a paciente pode utilizar *kits* de LH urinário comercialmente disponíveis ou ensaio de LH sérico. A ovulação ocorre 24-36 horas após o início da onda de LH e 10-12 horas após o pico da onda de LH. Os *kits* podem ser utilizados para cronometrar a relação sexual ou a inseminação intrauterina.

A **temperatura corporal basal** (TCB) é a temperatura obtida em repouso e deve ser verificada logo após acordar pela manhã depois de pelo menos seis horas de sono e antes de deambular. A progesterona tem um efeito termogênico central; ela eleva a TCB em uma média de 0,8°F durante a fase lútea. A fase lútea é, portanto, caracterizada por uma elevação da temperatura que dura cerca de 10 dias. Quando um padrão de temperatura mensal bifásico é registrado, é evidência comprovada de luteinização, mas a ausência de um padrão bifásico pode ser vista em ciclos ovulatórios.

O achado de endométrio secretor confirma ovulação. O uso de uma **biópsia endometrial** (BE) próximo do final da fase lútea pode fornecer certeza de um efeito de maturação adequada sobre o revestimento endometrial. Dentro de 48 horas da ovulação, o **muco cervical** muda sob a influência da progesterona para se tornar espesso, pegajoso e celular, com perda do padrão cristallino tipo samambaia na secagem.

A única documentação absoluta de liberação de um oócito é a gravidez. No caso de oligomenorreia, amenorreia, ciclos menstruais curtos ou muito irregulares, ou quando a ovulação não é confirmada, é indicada a avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano. Uma avaliação inicial comum inclui as concentrações séricas de FSH, estradiol, prolactina e hormônio estimulante da tireoide.

4. Defeito da fase lútea — A questão da fase lútea inadequada continua sendo uma área de controvérsia. Há discordância sobre como fazer o diagnóstico, quando o diagnóstico é significativo e qual a melhor forma de tratar o problema se for diagnosticado. O defeito da fase lútea é um diagnóstico histológico feito quando o endométrio atrasa três dias ou mais atrás do padrão esperado no momento da BE. Hoje raramente se realiza BE para avaliar defeito da fase lútea devido aos altos níveis de variabilidade no diagnóstico histológico.

B. O fator pélvico

O fator pélvico inclui anormalidades do útero, das tubas uterinas, dos ovários e das estruturas pélvicas adjacentes. Fatores na **história** que são sugestivos de um fator pélvico incluem qualquer história de infecção pélvica, como doença inflamatória pélvica ou apendicite, uso de dispositivos intrauterinos, endometrite e aborto séptico. A endometriose é considerada como fator pélvico na infertilidade e pode ser sugerida por piora na dismenorreia, dispareunia, ou relatos cirúrgicos prévios. Qualquer história de gravidez ectópica, cirurgia anexial, leiomiomas, ou exposição ao dietilestilbestrol (DES) *in utero* deve ser observada como possível colaboradora para o diagnóstico de um fator pélvico. Um **exame pélvico** pode ser informativo, concedendo informações como um útero fixo sugestivo de aderências, leiomiomas ou massas anexiais.

Um exame de **ultrassonografia** transvaginal pode ser um meio eficiente de suplementar informação obtida pelo exame bimanual padrão. Hidrossalpinges, leiomiomas e cistos ovarianos, incluindo endometriomas, podem muitas vezes ser observados, e as avaliações focadas apropriadas podem ser iniciadas.

Uma **histerossalpingografia** (HSG) é um estudo fluoroscópico realizado instilando-se corante radiopaco dentro da cavidade uterina por meio de um cateter para determinar o contorno da cavidade endometrial e a permeabilidade das tubas uterinas. A sensibilidade e a especificidade de uma HSG são de cerca de 65% e 85%, respectivamente. Os achados anormais incluem malformações congênitas do útero, leiomiomas submucosos, sinéquias intrauterinas (síndrome de Asherman), pólipos intrauterinos, salpingite ístmica nodosa e oclusão tubária proximal ou distal. A histerossalpingografia pode ser obtida em um cenário ambulatorial com mínima analgesia consistindo em pré-medicação com um fármaco anti-inflamatório não esteroide. O teste é geralmente programado para o intervalo após o sangramento menstrual e antes da ovulação. Tanto o corante baseado em água como o baseado em óleo podem ser selecionados; o Quadro 53-5 resume as vantagens e as desvantagens de cada um. Há evidência de um efeito de intensificação da fertilidade da HSG usando o corante baseado em óleo.

A peritonite é um risco do procedimento observado em até 1-3% das pacientes; muitos médicos utilizam um curto curso de doxiciclina durante o período imediato antes e depois do procedimento para minimizar o risco. A HSG está contraindicada na presença de uma massa anexial ou de uma alergia ao iodo ou ao corante radiocontraste.

Quadro 53-5 Comparação do corante baseado em óleo versus baseado em água utilizados na histerossalpingografia

Intensificação da fertilidade	Óleo: taxas mais altas de gravidez
Desconforto da paciente	Água: menos cólica
Qualidade de imagem	Água: pregas visualizadas Óleo: melhor imagem
Embolização	Risco mínimo com qualquer corante
Granuloma	Maior risco para óleo retido

A histerossonografia, um exame de ultrassonografia transvaginal do útero com instilação de solução salina dentro da cavidade uterina, é um teste sensível e específico para a detecção de lesões intrauterinas, especificamente lesões que ocupam espaço. A histerossalpingossonografia com contraste, injeção transcervical de material sonopaque durante a ultrassonografia, é utilizada para determinar a permeabilidade tubária, bem como detectar defeitos intrauterinos; utilizado com mais frequência na Europa, a sensibilidade do procedimento é comparável à da HSG.

A **laparoscopia com cromotubagem** (instilação de corante) é o padrão-ouro para a avaliação do fator tubário e, quando realizada em conjunto com a histeroscopia, informação sobre o contorno uterino pode ser obtida simultaneamente. Anormalidades tubárias como fímbrias aglutinadas ou aderências (que restringem o movimento das tubas) ou cistos peritubários podem sugerir doença tubária que não seria necessariamente detectada na histerossalpingografia. O diagnóstico de endometriose geralmente é baseado nos achados laparoscópicos.

A necessidade de laparoscopia em uma avaliação de infertilidade é controversa. Há evidência significativa de que pode existir patologia pélvica em quase um terço das pacientes com HSG e ultrassonografia normais; consequentemente, alguns autores acreditam que com a laparoscopia pode-se tratar a patologia (como aderências) encontrada no momento do procedimento ou pode-se poupar a paciente de ciclos desnecessários de indução de ovulação, que são improváveis de ter sucesso, fornecendo conhecimento de doença pélvica grave. Outros acreditam que, embora a doença pélvica possa estar presente, uma abordagem empírica gradual é mais custo-efetiva.

C. O fator cervical

Um fator cervical pode ser indicado por uma história de esfregaços de Papanicolaou anormais, sangramento pós-relação sexual, crioterapia, conização, ou exposição ao DES *in utero*. A principal avaliação do fator cervical é pelo exame especular, que pode revelar evidência de cervicite que pode requerer avaliação adicional e tratamento, ou estenose cervical, especialmente em uma paciente com história prévia de conização cervical. Se nenhum desses achados estiver presente, é improvável que a mucosa cervical represente um obstáculo maior. O teste pós-relação sexual fez parte da avaliação do fator cervical por muitos anos; contudo, o consenso atual é de que ele não é mais necessário devido à alta variabilidade na sua metodologia e interpretação. Além disso, o tratamento para infertilidade inexplicada geralmente é uma combinação de estimulação ovariana e inseminação intrauterina (IIU), que, portanto, desvia o fator cervical. Portanto, o teste após relação sexual só pode ser reservado para pacientes nas quais os resultados irão realmente influenciar a estratégia de tratamento.

► Fatores combinados e infertilidade inexplicada

Após o término da avaliação diagnóstica, os achados devem ser revisados com os pacientes e um plano de tratamento deve ser finalizado com base na orientação do médico e compreensão dos pacientes. Em aproximadamente 20% dos casais, uma combinação dos fatores encontrados pode ser subótima e múltiplas

terapias podem precisar ser instigadas, de forma sequencial ou simultânea.

O diagnóstico de infertilidade inexplicada, por outro lado, geralmente envolve cavidade uterina normal, tubas permeáveis bilaterais, análise de sêmen normal e evidência de ovulação. Os testes pós-relação sexual e a biópsia endometrial não são mais necessários para diagnosticar infertilidade inexplicada. Para o casal com infertilidade inexplicada, uma abordagem gradual empírica é uma excelente opção. Contudo, dependendo da história, da avaliação e da situação individual, testes adicionais, incluindo cirurgia para descartar endometriose, devem ser discutidos.

Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, et al. NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril* 2004;82:1264-1272. PMID: 15533340.

Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve: reliability and utility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:271-276. PMID: 20543692.

Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:1398. PMID: 20091519.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008;89:1603. PMID: 18485348.

The Practice Committee of American Society of Reproductive Medicine. Optimal evaluation of infertile female. Birmingham, AL: American Society of Reproductive Medicine;2006.

TRATAMENTO

► Infertilidade por fator masculino

As opções de tratamento progridem de menos a mais invasivo ou uso de doador de espermatozoides. Doença leve a moderada pode ser tratada com **inseminação intrauterina (IIU)**. Antes da inseminação, o sêmen é preparado para selecionar espermatozoides altamente móveis, concentrar os espermatozoides e remover líquido seminal (com prostaglandinas). O espermatozoides preparado é injetado transcervicalmente dentro do útero.

A ICSI é utilizada em conjunto com a FIV para tratamento de doença grave (< 2 milhões de espermatozoides móveis ou < 4% de espermatozoides normais). Nesse procedimento, um espermatozoide é individualmente injetado em cada oócito. O espermatozoide pode ser retirado dos testículos por aspiração microcirúrgica de espermatozoide do epidídimo (MESA) ou aspiração de espermatozoide dos testículos (TESA); um número mínimo de espermatozoides é necessário.

As indicações de ICSI incluem parâmetros de análise de sêmen insatisfatórios (baixo número de espermatozoides móveis, morfologia ruim), fracasso na fertilização com FIV padrão e defeitos espermatozoicos que levam à fertilização insatisfatória. Uma década de experiência com o procedimento provou sua segurança global. Contudo, os bebês concebidos usando ICSI podem ter risco aumentado de distúrbios de *imprinting* (síndrome de Angelman) e crianças do sexo masculino possuem risco de herdar o distúrbio genético (p. ex., microdeleções do cromossomo Y) que tornou seu pai infértil.

A avaliação inicial de FSH, LH, testosterona e prolactina ajuda a diferenciar entre defeitos obstrutivos, hipogonadismo primário (defeito testicular) e hipogonadismo secundário (hipotalâmico ou hipofisário). Os **defeitos obstrutivos** podem ser tratados por meio de reanastomose cirúrgica ou por meio de coleta de espermatozoide via MESA ou TESA para uso com ICSI. A **ejaculação retrógrada** pode ser tratada com alfa-simpatomiméticos, ou a urina pode ser centrifugada para coletar espermatozoide para IIU. Os pacientes com **hipogonadismo primário** devem fazer cariótipo, visto que a síndrome de Klinefelter (47,XXY) é a etiologia mais comum.

Hipogonadismo secundário, ou hipogonadismo hipogonadotrófico, pode ser resultado de uma lesão hipófise como prolactinoma ou uma etiologia hipotalâmica como a síndrome de Kallmann. A maioria dos prolactinomas responde ao tratamento clínico. A administração pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) com uma bomba ou reposição de FSH restaura a testosterona e a produção de espermatozoides em distúrbios que levam ao hipogonadismo hipogonadotrófico.

A **varicocele** é a dilatação das veias escrotais no plexo pampiniforme, e postula-se que ela prejudica a fertilidade por meio da elevação da temperatura escrotal. Uma varicocele clínica é aquela detectada no exame físico e está presente em 15% dos homens. As varicoceles subclínicas podem ser detectadas por ultrassonografia ou venografia. Há evidências contraditórias em relação a ligadura das varicoceles clínicas levarem a taxas maiores de gravidez; a infertilidade é uma indicação questionável para a correção de varicoceles subclínicas.

Quando a infertilidade masculina não é responsiva ao tratamento, **sêmen de doador** para inseminação ou FIV oferece uma oportunidade para gravidez. O uso de espermatozoide doado é comum na prática clínica, e a experiência tem diminuído alguns dos aspectos médicos, emocionais, éticos e legais. A American Society for Reproductive Medicine (ASRM) defende o uso de sêmen congelado para reduzir o risco de transmissão de doenças infecciosas.

► Infertilidade por fator feminino

A. O fator ovulatório

O tratamento e o sucesso de distúrbios ovulatórios específicos é determinado pela idade da paciente e pela etiologia da anovulação. Uma abordagem gradual, de menos até mais invasiva (e cara), geralmente começa com citrato de clomifeno e progride para indução da ovulação com gonadotrofinas e, por fim, FIV. O risco para a paciente, o custo do tratamento e a fecundabilidade aumentam com cada etapa mais próxima da FIV. Se a etiologia for falência ovariana prematura ou menopausa precoce, as opções incluem doação de oócitos ou de embrião.

A indução da ovulação pode ser realizada em 90-95% das pacientes com anovulação crônica, reserva ovariana normal e na ausência de outras anormalidades endócrinas (p. ex., hiperprolactinemia ou hipotireoidismo). O citrato de clomifeno é o agente de escolha para mulheres com menos de 36 anos com oligomenorreia ou amenorreia e FSH normal, incluindo mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP). O citrato de clomifeno bloqueia a inibição do *feedback* de estradiol sobre o hipotálamo e a

hipófise, levando a um aumento do FSH endógeno. Ele é administrado oralmente por cinco dias iniciando no dia 3-5 do ciclo; aproximadamente metade das pacientes irá ovular com 50 mg/dia, e 25% com 100 mg/dia. Monitoração ultrassonográfica e hormonal do desenvolvimento folicular é uma opção que fornece mais informação e permite maior controle do ciclo. Após um regime ter atingido ovulação, deve-se tentar 3 ciclos com relação sexual programada ou IIU. Os efeitos colaterais com clomifeno são comuns, incluindo fogachos, labilidade emocional ou depressão, distensão abdominal e alterações visuais; a maioria é leve e todos desaparecem com a interrupção do fármaco. A incidência de gestação gemelar é de 8% e de gestação de trigêmeos ou mais é < 1%.

O letrozol, inibidor de aromatase, é uma opção alternativa ao citrato de clomifeno ou para pacientes que não respondem ao citrato de clomifeno. Ele foi utilizado pela primeira vez para induzir ovulação em 2001. O letrozol age inibindo a biossíntese de estrogênio, liberando assim o hipotálamo-hipófise do *feedback* negativo e aumentando a secreção de FSH endógeno pela hipófise. Ele também é administrado oralmente por cinco dias, iniciando no dia 3-5 do ciclo menstrual. A dose inicial é 2,5 mg, mas estudos revelaram resposta melhorada e taxas de gravidez mais altas com 5 mg. A dose pode ser aumentada até 7,5 mg diariamente. Como no caso do citrato de clomifeno, a monitoração ultrassonográfica e hormonal é uma opção e pode fornecer mais informação sobre a resposta individual e como proceder com ciclos futuros. O letrozol tem menos efeitos colaterais do que o clomifeno e estudos revelam taxas de sucesso pelo menos similares, se não melhores do que o clomifeno. Por fim, o letrozol tem menos efeito de adelgaçamento do endométrio do que o clomifeno.

Uma paciente que não responde ao clomifeno ou ao letrozol, responde mas não engravida, ou tem insuficiência hipófise ou insuficiência hipotalâmica, deve realizar indução da ovulação com gonadotrofinas, frequentemente usadas em conjunto com a IIU. A gonadotrofina menopáusica humana (hMG) consiste em FSH e LH isolados da urina de mulheres na pós-menopausa para vários níveis de purificação (e conteúdo de LH); FSH recombinante (rFSH) contém puramente FSH. As gonadotrofinas são administradas por injeção subcutânea (rFSH) ou intramuscular (hMG), e a evidência global indica que as duas preparações possuem eficácia similar.

Devido ao risco aumentado de efeitos colaterais como gestação múltipla e síndrome da hiperestimulação ovariana (SHEO), o uso de gonadotrofinas requer monitoração intensiva com ultrassonografia e níveis de estradiol. Consequentemente, ele consome mais tempo e é mais caro do que o clomifeno ou o letrozol. A monitoração revela o número de folículos em desenvolvimento e seu nível de maturidade. Imitando os efeitos do pico de LH, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) é utilizada para desencadear a ovulação. Com perseverança, as taxas cumulativas de gravidez de 45-90% podem ser atingidas com mais de 3-4 ciclos de tratamento com gonadotrofinas; contudo, mesmo com monitoração cuidadosa, há um risco de 25% de gestação múltipla. A SHEO é uma complicação rara que ocorre em < 2% dos ciclos.

Se a gravidez não for atingida com indução da ovulação, FIV/transferência de embrião (TE) é a modalidade seguinte no algoritmo de tratamento. O desenvolvimento da coorte folicular é induzido com doses mais altas de FSH (hMG ou rFSH).

O crescimento folicular é monitorado por ultrassonografia e níveis de estradiol. Quando os folículos dominantes estão maduros, a ovulação é desencadeada com hCG. Os oócitos são coletados dos folículos antes da ovulação por aspiração transvaginal do líquido folicular orientada por ultrassonografia. Os oócitos são incubados com espermatozoides para fertilização. Alternativamente, a ICSI é realizada se o fator masculino também for uma preocupação. Em média, vários (de 1 a > 3) embriões são transferidos para a cavidade uterina no dia 3-5 após a coleta dos oócitos. A SHEO é minimizada restando (não administrando) hCG se houver um número alto de folículos ou níveis elevados de estradiol. Outra opção para limitar a extensão da SHEO é criopreservar os embriões para transferir em um momento posterior, visto que a gravidez pode prolongar o curso de SHEO.

Quando a modificação do estilo de vida ou dos hábitos corporais não restaura a ovulação com sucesso na paciente diagnosticada com insuficiência hipotalâmica, GnRH pulsátil é uma outra opção viável com alta probabilidade de restabelecer a ovulação normal. A fertilidade normal é então restaurada durante os ciclos de tratamento e a maioria das gestações ocorre dentro de 3-6 ciclos.

Hipotireoidismo e hiperprolactinemia podem levar à disfunção ovulatória. O hipotireoidismo primário leva a níveis elevados de hormônio estimulante da tireoide, que é um secretagogo da prolactina. Níveis elevados de prolactina inibem a secreção de GnRH, causando oligomenorreia ou amenorreia. Se níveis elevados de prolactina forem detectados em uma mulher com função da tireoide normal, uma avaliação completa incluindo história completa (para descartar fármacos como psicotrópicos), exame físico (galactorreia) e de imagem (ressonância magnética para descartar um prolactinoma ou outros tumores do sistema nervoso central) provavelmente revelará a etiologia. A prolactina elevada pode ser farmacologicamente tratada com agonista da dopamina, levando à normalização do ciclo.

B. O fator pélvico

Aderências resultando de **endometriose** ou de **oclusão tubária** após salpingite são os dois problemas mais comuns que os casais inférteis enfrentam. Com taxas de gravidez crescentes, a FIV representa melhora da fecundabilidade e risco mais baixo sobre o reparo cirúrgico, exceto em circunstâncias únicas. O papel do tratamento cirúrgico é principalmente limitado àquilo que pode ser realizado no momento da laparoscopia diagnóstica. Há alguma evidência para sugerir que a ressecção de endometriose leve resulta em melhora nas taxas de gravidez. Ressecção ou ablação laparoscópica de endometriose moderada ou avançada aumenta a fecundidade em mulheres inférteis durante o período imediatamente após a cirurgia. A reversão da esterilização tubária está indicada em mulheres jovens com comprimento tubário residual adequado. Interrupção ou ressecção tubária aumenta as taxas de gravidez por FIV em mulheres com hidrossalpinge.

O papel dos **miomas** na infertilidade é incerto e muitos cirurgiões reservam a miomectomia para tratamento de aborto recorrente, falha de implantação repetida ou com distorção da cavidade endometrial por um leiomioma submucoso. Os miomas que distorcem a cavidade endometrial são considerados significativos. Eles podem ser diagnosticados por histerossalpingografia, histerossonografia, histeroscopia ou ressonância magnética.

C. O fator cervical

A ausência de muco nutridor no meio do ciclo pode ser tratada contornando o muco com IIU. Quando o muco cervical parece estar afetado por cervicite e mudanças inflamatórias, alguns médicos defendem o tratamento empírico da paciente e de seu parceiro com doxiciclina. Quando a cérvice é alterada por malformação congênita ou tratamento cirúrgico prévio que tornou as glândulas endocervicais ausentes ou não funcionais, a IIU com espermatozoides lavados pode resultar em gravidez em 20-30% das pacientes por ciclo em cada um dos três primeiros ciclos de tratamento. As pacientes com fator cervical que não respondem a esses tratamentos têm a opção de fazer FIV, transferência intratubária de gametas (GIFT), ou transferência intratubária de zigotos (ZIFT), embora GIFT e ZIFT sejam raramente usadas hoje.

► Infertilidade inexplicada

Um diagnóstico de infertilidade inexplicada é designado para casais com resultados normais em uma avaliação de infertilidade padrão. As principais opções de tratamento incluem observação expectante com relação sexual programada, estimulação ovariana com ou sem IIU e FIV. Os estudos sustentam o uso de clomifeno com IIU por até quatro ciclos. A etapa seguinte é geralmente hMG com inseminação intrauterina por três ciclos; se fracassar, a FIV deve ser considerada. A justificativa para o tratamento com superovulação em mulheres com ovulação documentada é que, aumentando o número de oócitos disponíveis, a probabilidade de gravidez é aumentada. Nos casos em que infertilidade inexplicada pode ser o resultado de um defeito fundamental na fertilização ou na transferência de embrião para o útero, a FIV pode desempenhar um papel importante no tratamento. Oócitos doados ou espermatozoides doados podem ser considerados em casais com dificuldades contínuas de atingir a gravidez. Para muitos o percurso mais difícil de contemplar não é o tratamento.

French DB, Desai NR, Agarwal A. Varicocele repair: does it still have a role in infertility treatment? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:269-274. PMID: 18460942.

Kolankaya A, Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:145-152. PMID: 16504812.

Nadalini M, Tarozzi N, Distratis V, Scaravelli G, Borini A. Impact of intracytoplasmic morphologically selected sperm injection on assisted reproduction outcome: a review. *Reprod Biomed Online* 2009;19:45-55. PMID: 20034423.

The Practice Committee of American Society of Reproductive Medicine. The clinical utility of sperm DNA integrity testing. *Fertil Steril* 2008;90:S178-S180. PMID: 19007622.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril* 2008;90:S1-S6. PMID: 19007604.

Pritts EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:289-294. PMID: 20592587.

Santos MA, Kuijk EW, Macklon NS. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. *Reproduction* 2010;139:23-24. PMID: 19710204.

World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.

COMPLICAÇÕES

A principal complicação associada com a estimulação ovariana é a SHEO. Ela tem um amplo espectro de doença, variando desde casos leves a extremamente graves. A fisiopatologia da doença é devido à permeabilidade capilar aumentada, resultando em deslocamento de líquido dos espaços intravasculares para os extravasculares. Os fatores de risco para SHEO incluem idade jovem, SOP, doses mais altas de gonadotrofinas e altos níveis de estradiol sérico. Casos graves de hiperestimulação indicam monitoração muito cuidadosa e hospitalização, visto que podem levar a anormalidades eletrolíticas, alteração nos testes de função hepática, angústia respiratória e hiponatremia. Existem vários métodos usados hoje para prevenir SHEO, incluindo protocolos de estimulação mais suaves, descendo até que níveis de estradiol mais baixos sejam alcançados e, mais recentemente, agonista de GnRH em vez do gatilho com hCG.

Também existe uma preocupação sobre uma possível associação entre agentes de indução da ovulação, especificamente > 12 ciclos de citrato de clomifeno e câncer **ovariano**. A possibilidade de que a indução da ovulação aumenta o risco de câncer ovariano permanece sem comprovação. Infertilidade primária e endometriose são fatores de risco independentes para câncer ovariano. Embora investigação adicional seja necessária, a baixa

incidência de câncer ovariano torna difícil desenhar um estudo adequado para detectar uma associação de fármacos para o tratamento de infertilidade com câncer ovariano.

PROGNÓSTICO

As taxas de sucesso de tratamento para infertilidade dependem de uma variedade de fatores, incluindo a causa da infertilidade, a idade da mulher, a duração da infertilidade e a modalidade de tratamento. A quantidade e os tipos de tratamento de infertilidade cobertos pelos planos de saúde variam muito. Para os casais sem cobertura para infertilidade, as escolhas de tratamento são ditadas por considerações médicas e financeiras. Não raramente, o tratamento de infertilidade na verdade não faz a diferença entre conceber e não conceber, mas permite a concepção num futuro mais imediato do que em um momento posterior (aumento da fecundabilidade).

Gelbays TA. Short and long term risks to women who conceive through in vitro fertilization. *Hum Fertil* 2010;13:19-27. PMID: 19929571.

Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome; guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010;94:389-400.

Amenorreia

Alex Simon, MD
Wendy Y. Chang, MD
Alan H. DeCherney, MD

54



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Amenorreia é literalmente definida como a ausência de menstruação.
- ▶ A **amenorreia primária** (observada em aproximadamente 2,5% da população) é clinicamente definida como a ausência de menstruação aos 13 anos de idade na ausência de crescimento normal ou desenvolvimento sexual secundário, ou a ausência de menstruação aos 15 anos no cenário de crescimento normal e desenvolvimento sexual secundário.
 - Tradicionalmente, a avaliação era geralmente iniciada aos 16 anos se o crescimento normal e as características sexuais secundárias estivessem presentes, e aos 14 anos se ausentes.
 - Devido às tendências seculares em direção à menarca mais cedo, ao longo do último meio século, a avaliação deve começar aos 15 anos de idade, a idade em que mais de 97% das meninas deve ter experimentado a menarca.
 - A decisão de avaliar deve ser feita com uma compreensão total do quadro clínico da paciente.
 - A avaliação não deve ser postergada no cenário de sintomas neurológicos (sugestivo de lesão hipotalâmica-hipófise) ou dor pélvica (sugestiva de obstrução do fluxo).
- ▶ A **amenorreia secundária** é clinicamente definida como a ausência de menstruação por mais de 3 ciclos, ou 6 meses consecutivos, em uma mulher que previamente menstruava.
 - A incidência de amenorreia secundária pode ser bem variável, de 3% na população geral para 100% sob condições de extremo estresse físico ou emocional.
 - O Quadro 54-1 lista as causas mais comuns de amenorreia secundária.

▶ Patogênese

A menstruação tem sido um importante marcador social do desenvolvimento sexual feminino, bem como um dos sinais mais tangíveis de maturação do trato endócrino e reprodutivo feminino. A menstruação regular e espontânea requer (1) eixo endócrino hipotalâmico-hipofisário-ovariano funcional, (2) um endométrio competente para responder à estimulação de hormônios esteroides e (3) uma via de saída intacta da genitália interna à externa.

O ciclo menstrual humano é suscetível a influências ambientais e agentes estressores. Desse modo, a perda de uma menstruação única ou ocasional raramente reflete uma patologia significativa. Contudo, a ausência prolongada ou persistente da menstruação pode ser um dos primeiros sinais de anormalidade neuroendócrina ou anatômica.

O diagnóstico e tratamento da amenorreia é importante devido às implicações para a fertilidade futura; aos riscos do estrogênio sem oposição, incluindo hiperplasia e neoplasia endometrial; aos riscos de hipoestrogenismo, incluindo osteoporose e atrofia urogenital; e ao impacto sobre o desenvolvimento psicossocial. Devido a sua significativa sobreposição na etiologia e tratamento, as amenorreias primária e secundária são abordadas coletivamente neste capítulo.

A gravidez é a causa mais comum de amenorreia e deve ser considerada em cada paciente que se apresenta para a avaliação da amenorreia. A amenorreia causada por aberrações do ciclo menstrual normal é abordada no Capítulo 4. Os capítulos 37 e 55 abordam as anomalias de desenvolvimento dos órgãos reprodutivos e a masculinização, respectivamente. Este capítulo aborda a amenorreia associada com os cariótipos 46,XX e 46,XY, defeitos anatômicos e disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, bem como distúrbios sistêmicos que afetam a menstruação.

Ambas as amenorreias, a primária e a secundária, podem resultar de anormalidades nos compartimentos ligados com a ocorrência de menstruação. Isto inclui o eixo hipotalâmico-hipofisário, os ovários e o trato de via de saída, a saber, o útero, a cérvice e a vagina.

Quadro 54-1 Causas de amenorreia secundária**Comuns**

Gravidez
 Amenorreia hipotalâmica
 Amenorreia hipófise
 Distúrbios androgênicos: síndrome do ovário policístico, hiperplasia suprarrenal de início na vida adulta
 Síndrome da galactorreia-amenorreia

Menos comuns

Falência ovariana prematura
 Síndrome de Asherman
 Síndrome de Sheehan
 Amenorreia induzida por fármacos

Raras

Diabetes
 Hipertireoidismo ou hipotireoidismo
 Síndrome de Cushing ou doença de Addison
 Cirrose
 Infecção (tuberculose, sífilis, encefalite/meningite, sarcoidose)
 Insuficiência renal crônica
 Má nutrição
 Radioterapia ou quimioterapia
 Hemossiderose
 Cirurgia

► **Achados clínicos****A. Disfunção hipotalâmica-hipófise**

Os neurônios secretores do hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH) do hipotálamo se originam no bulbo olfatório e migram junto ao trato olfatório no hipotálamo médio basal e no núcleo arqueado. Sob circunstâncias fisiológicas normais, o núcleo arqueado libera pulsos de GnRH para o sistema portal hipofisário aproximadamente a cada hora. A descarga de GnRH libera hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) da hipófise; o LH e o FSH, por sua vez, estimulam o crescimento folicular ovariano e a ovulação. Os hormônios ovarianos estradiol e progesterona estimulam o desenvolvimento e descamação do endométrio, culminando no sangramento de privação da menstruação. A anovulação e a amenorreia ocorrem como resultado de interferência no transporte de GnRH, descarga de pulso de GnRH ou ausência congênita de GnRH (síndrome de Kallmann). Qualquer uma destas situações leva ao hipogonadismo hipogonadotrófico, resultando em amenorreia.

1. Defeitos do transporte de GnRH — A interferência no transporte de GnRH do hipotálamo para a hipófise pode ocorrer com a compressão da haste hipófise ou destruição do núcleo arqueado. A secção transversal da haste hipófise proveniente de trauma, compressão, radioterapia, tumores (craniofaringioma, germinoma, gliomas, teratomas) e distúrbios infiltrativos (sarcoidose, tuberculose) podem destruir áreas do hipotálamo ou impedir o transporte de hormônios hipotalâmicos para a hipófise.

2. Defeitos da produção de pulso de GnRH — A consequência metabólica de qualquer redução significativa na frequência

ou amplitude de pulso de GnRH normal é que pouco ou nenhum LH ou FSH pode ser liberado; com o resultado de nenhum desenvolvimento de folículos ovarianos, praticamente nenhum estradiol é secretado e a paciente fica amenorreica. Esta é a condição bioquímica nas meninas pré-puberais normais e naquelas com puberdade atrasada constitucional, como na anorexia nervosa, estresse grave, perda de peso extrema ou esforço atlético vigoroso prolongado e na hiperprolactinemia. A amenorreia nesta base também pode ser um fenômeno idiopático.

As reduções menos graves na amplitude e frequência de pulso de GnRH resultam em diminuição da secreção de LH e FSH com alguma estimulação folicular. A estimulação é insuficiente para resultar em desenvolvimento folicular pleno e ovulação, mas o estradiol é secretado. Isto pode ocorrer com o estresse, hiperprolactinemia, como resultado de atividade atlética vigorosa, ou nos estágios iniciais de transtornos alimentares. Isto também pode ser idiopático.

A **amenorreia funcional ou hipotalâmica** resulta da secreção anormal de GnRH hipotalâmico na ausência de processos patológicos. Como resultado, as pacientes demonstram diminuição das pulsações de gonadotrofina, ausência de desenvolvimento folicular e ovulação e baixa secreção de estradiol. Os níveis de FSH no soro estão geralmente na variação normal; o cenário da alta razão de FSH:LH é consistente com padrões pré-puberais. Uma série de estressores ambientais está associada, incluindo distúrbios alimentares e estresse físico ou psicológico. Perda de peso, especialmente a um nível de pelo menos 10% abaixo do peso corporal ideal, e exercício excessivo também estão associados com a amenorreia hipotalâmica. A síndrome da tríade da mulher atleta é definida por amenorreia, transtorno alimentar e osteopenia ou osteoporose.

A **deficiência congênita de GnRH** é chamada de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático quando ocorre como um fenômeno isolado e **síndrome de Kallmann** quando está associada com anosmia. Estas pacientes carecem de secreção de GnRH e expressam níveis baixos, pré-puberais de gonadotrofinas séricas. Não ocorre recrutamento folicular e ovulação. Embora mais de 60% dos casos sejam esporádicos, a deficiência congênita de GnRH também pode ser herdada em um traço autossômico dominante ou padrão recessivo ligado a X.

As mutações autossômicas recessivas do gene receptor do GnRH também foram relatadas. Este defeito parece produzir um espectro mais amplo de sintomas físicos do que com outros defeitos de gene e o defeito se situa na capacidade da glândula hipófise de reconhecer o GnRH, em vez da capacidade do hipotálamo de produzir GnRH. É discutível se isto é na verdade uma síndrome de Kallmann, visto que o desenvolvimento do receptor de GnRH não está relacionado à anosmia. Mais comum em meninos com a puberdade atrasada, o **atraso constitucional da puberdade** é uma etiologia incomum de amenorreia primária nas meninas. As pacientes demonstram adrena e gonadrena atrasadas, mas por fim têm um desenvolvimento puberal normal, embora atrasado.

B. Defeitos da hipófise

As causas hipófises de amenorreia são raras; a maioria é secundária à disfunção hipotalâmica. Contudo, a disfunção hipófise

adquirida pode ser uma consequência de radioterapia local prévia ou cirurgia. A deposição de ferro excessiva devido à hemocromatose ou hemossiderose pode destruir os gonadotrofos.

1. Disfunção congênita da hipófise — A ausência congênita da hipófise é uma condição rara e letal. Defeitos isolados da produção de LH ou FSH ocorrem (raramente), resultando em anovulação e amenorreia.

2. Disfunção adquirida da hipófise — A síndrome de Sheehan, caracterizada pela amenorreia pós-parto, resulta da necrose hipófise pós-parto secundária à hemorragia grave e hipotensão e é uma rara causa de amenorreia. A ablação cirúrgica e a irradiação da hipófise como manejo dos tumores hipófises também podem causar amenorreia.

A deposição de ferro na hipófise pode resultar na destruição das células que produzem LH e FSH. Isso ocorre apenas nas pacientes com níveis de ferro sérico acentuadamente elevados (i.e., hemossiderose), geralmente resultando da destruição excessiva de hemácias. A *talassemia major* é um exemplo de uma doença que causa hemossiderose.

Os microadenomas e macroadenomas hipófises também levam à amenorreia devido aos elevados níveis de prolactina, mas o(s) mecanismo(s) subjacente(s) a esta causa de amenorreia não são claros. A hiperprolactinemia isolada na ausência de adenoma é uma causa incomum de amenorreia primária. Contudo, o diagnóstico é fortemente sugerido por uma história de galactorreia. O diagnóstico é prontamente feito por meio da avaliação do nível de prolactina no soro. Fármacos administrados para tratar condições clínicas podem levar a hiperprolactinemia a resultar em amenorreia. A interrupção da medicação, se possível, ou o tratamento adequado para reduzir o nível de prolactina pode solucionar o problema. O Quadro 54-2 lista os fármacos mais comuns associados com a hiperprolactinemia.

O hipotireoidismo também pode levar a níveis de prolactina elevados e, desse modo, levar à amenorreia.

C. Disfunção ovariana e ovulatória

Uma variedade de distúrbios gonadais pode resultar em amenorreia. A causa mais comum de amenorreia primária é a disgenesia gonadal. Este grupo de distúrbios é geralmente associado com anormalidades do cromossomo sexual, resultando no desenvolvimento de gônadas “em fita”, depleção prematura dos folículos ovarianos e oócitos e ausência de secreção de estradiol. As pacientes geralmente se apresentam com amenorreia hipergonadotrófica independente do grau de desenvolvimento puberal. A falência ovariana primária é caracterizada por gonadotrofinas elevadas e estradiol baixo (**hipogonadismo hipergonadotrófico**). A falência ovariana secundária é quase sempre causada por disfunção hipotalâmica e é caracterizada por gonadotrofinas normais ou baixas e estradiol baixo (**hipogonadismo hipogonadotrófico**).

O Quadro 54-3 lista as causas de falência ovariana primária.

1. Disgenesia ovariana — Se as oogônias primitivas não migram para a crista genital, os ovários não conseguem se desenvolver. As gônadas “em fita”, que não secretam hormônios, por sua vez se desenvolvem, e o resultado é a amenorreia primária.

Quadro 54-2 Hiperprolactinemia induzida por fármaco

Antipsicóticos

Haloperidol
Clorpromazina
Tioridazina
Tiotixeno
Risperidona

Antidepressivos

Tricíclicos: Amitriptilina, desipramina, clomipramina, amoxapina
ISRS: Sertralina, fluoxetina, paroxetina
IMAO: Pargilina, clorgilina

Pró-cinéticos

Metoclopramida
Domperidona

Anti-hipertensivos

Alfa-metildopa
Reserpina
Verapamil

Opiáceos

Morfina

Antagonistas de H₂

Cimetidina
Ranitidina

Outros

Fenfluramina
Fisostigmina
Quimioterápicos

As anormalidades citogenéticas do cromossomo X são responsáveis pela maior parte do desenvolvimento e função ovariana anormais, e estudos mostram que dois cromossomos X intactos são necessários para manter oócitos normais. Fetos com cariótipo 45,X demonstram número de oócitos normal com 20-24 semanas de gestação, mas ocorre uma rápida atresia resultando na ausência de oócitos ao nascimento. De maneira similar, as mulheres com deleções no braço longo ou curto de um cromossomo X também desenvolvem amenorreia primária ou secundária.

A. DISGENESIA GONADAL SEM CROMATINA Y — A síndrome de Turner (45,XO ou mosaicos 45,XO,XX) e a disgenesia gonadal 46,XX são os cariótipos mais comuns. As pacientes com síndrome de Turner geralmente se apresentam com amenorreia primária. Contudo, algumas pacientes com anormalidades tipo mosaico podem menstruar brevemente, e algumas conseguem engravidar.

B. DISGENESIA GONADAL COM CROMATINA Y — A diferenciação sexual feminina normal depende da secreção testicular do hormônio antimülleriano (AMH) pelas células de Sertoli e de testosterona pelas células de Leydig. O AMH causa regressão das estruturas müllerianas, enquanto a testosterona e seu metabólito di-hidrotestosterona (DHT) promovem a diferenciação da genitália interna e externa masculina, respectivamente. Uma variedade de distúrbios pode resultar na apresentação de amenorreia nas mulheres fenotípicas que possuem o material de cromatina Y.

Quadro 54-3 Causas de insuficiência ovariana primária (hipogonadismo hipergonadotrófico)

Falência ovariana prematura idiopática
Defeitos enzimáticos esteroidogênicos (amenorreia primária)
Clivagem da cadeia lateral do colesterol
3 β -ol-desidrogenase
17-hidroxilase
17-desmolase
17-cetoreductase
Síndrome de regressão testicular
Hermafroditismo verdadeiro
Disgenesia gonadal
Disgenesia gonadal pura (síndrome de Swyer) (46,XY)
Síndrome de Turner (45,XO)
Variantes de Turner
Disgenesia gonadal mista
Síndrome da resistência ovariana (síndrome de Savage)
Ooforite autoimune
Pós-infecção (p. ex., caxumba)
Pós-ooforectomia (também ressecções em cunha e "bivalving")
Pós-irradiação
Pós-quimioterapia

A síndrome dos testículos desaparecidos ocorre em homens 46,XY com falha no desenvolvimento gonadal. Embora a anorquia comumente ocorra com aproximadamente 7 semanas de idade gestacional, a apresentação do paciente depende do momento da regressão gonadal. A falha ocorrendo posteriormente no desenvolvimento pode resultar em genitália masculina ao nascimento, mas a ausência da puberdade ocorre como uma consequência da insuficiência gonadal. Por outro lado, a insuficiência gonadal precoce típica antes do desenvolvimento testicular iria resultar em ausência de secreção do fator de determinação testicular (FDT) e AMH. Estas pacientes demonstrariam feminização da genitália interna e externa e amenorreia primária.

A síndrome de Swyer, que se apresenta como uma forma de síndrome dos testículos desaparecidos de início precoce, resulta de uma mutação tipo deleção na região do FDT do cromossomo Y. Estas pacientes possuem o genótipo 46,XY, mas não secretam testosterona ou AMH, resultando em feminização da genitália interna e externa. As pacientes se apresentam com amenorreia primária e insuficiência gonadal. A síndrome é diagnosticada por estudos de hibridização de DNA mostrando anormalidade no braço curto do cromossomo Y.

2. Falência ovariana prematura — A menopausa ocorre quando os ovários falham secundariamente à depleção dos óvulos. Se isto ocorre antes dos 40 anos de idade, é considerada prematura, e afeta 1-5% das mulheres. Ela é caracterizada

por amenorreia, aumento dos níveis de gonadotrofinas e deficiência de estrogênio. As mulheres que se apresentam com falência ovariana prematura (FOP) devem ser testadas para cariótipo, de modo a excluir as translocações do cromossomo sexual, deleções do braço curto ou a presença de um fragmento de cromossomo Y oculto, que está associada com um aumento no risco de tumores gonadais. Aproximadamente 16% das mulheres que têm permutação de X frágil experimentam FOP. Assim, esta permutação, bem como outro traço genético relatado como associado com a FOP, deve ser testada em algumas pacientes. A cirurgia afetando os ovários, a quimioterapia e a irradiação pélvica são causas iatrogênicas de FOP e devem ser abordadas com a paciente de modo a usar as modalidades que visam à preservação da fertilidade.

3. Defeitos enzimáticos de esteroide — A Figura 54-1 representa a esteroidogênese normal no ovário. Mulheres genéticas com defeitos nas enzimas 1-4 têm genitália feminina interna normal e cariótipo 46,XX. Contudo, elas não podem produzir estradiol, e assim não conseguem menstruar ou ter desenvolvimento mamário.

A hiperplasia suprarrenal lipoide congênita descreve 1 de 15 defeitos conhecidos na proteína regulatória aguda esteroidogênica, o que facilita o transporte de colesterol do exterior para o interior da membrana mitocondrial. Esta enzima catalisa uma etapa precoce, determinante da velocidade, na esteroidogênese estimulada por hormônio trófica. As pacientes, assim, se apresentam com hiponatremia, hipercalcemia e acidose na infância. Os indivíduos XX e XY são fenotipicamente femininos. Estas pacientes podem sobreviver na vida adulta recebendo uma suplementação apropriada de glicocorticoide e mineralocorticoide. As pacientes XX podem exibir algumas características sexuais secundárias na puberdade, porém se apresentam com amenorreia e falência ovariana prematura devido ao acúmulo intraovariano de colesterol.

4. Resistência ovariana (síndrome de Savage) — As pacientes com esta síndrome têm níveis de LH e FSH elevados e os ovários contêm células germinativas primordiais. Um defeito no mecanismo receptor celular é a causa presumida.

5. Síndrome do ovário policístico — Uma das causas mais comuns de amenorreia secundária é a **síndrome do ovário policístico (SOP)**. A SOP é a causa mais comum de disfunção ovulatória nas mulheres em idade reprodutiva. Após a exclusão de outras etiologias (hiperplasia suprarrenal congênita, tumores secretores de androgênio, síndrome de Cushing), o diagnóstico é baseado na presença de pelo menos duas das seguintes características: (a) oligo- ou anovulação, (2) sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo, (3) ovários policísticos. Embora o mecanismo exato seja desconhecido, parece que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia desempenham um papel permissivo. A insulina basal anormalmente elevada leva a um aumento nos androgênios via diminuição da globulina transportadora dos hormônios sexuais e estimulação da insulina ovariana e do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1. Agentes sensibilizadores de insulina como metformina e

rosiglitazona são usados como agente único ou adjuvante para a indução da ovulação na SOP.

D. Anormalidades anatômicas associadas com a amenorreia (ver Capítulo 37)

1. Disgenesia mülleriana — A disgenesia mülleriana é caracterizada pela ausência congênita do útero e dois terços superiores da vagina. As mulheres afetadas podem ovular regularmente, ter desenvolvimento normal das características sexuais secundárias e ter um cariótipo 46,XX.

2. Agenesia vaginal — A agenesia vaginal é caracterizada pela falha da vagina em se desenvolver.

3. Septo vaginal transverso — Esta anomalia resulta da falha de fusão das porções da vagina derivadas do seio urogenital e müllerianas.

4. Hímen imperfurado — Se o hímen estiver completo, o efluxo menstrual não pode ocorrer.

5. Síndrome de Asherman — Na síndrome de Asherman, a amenorreia é causada pelas sinéquias intrauterinas. A causa habitual é dilatação e curetagem (D&C) complicada (p.ex., produtos infectados da concepção, eliminação vigorosa do endométrio), mas a síndrome pode ocorrer após miomectomia, cesariana e endometrite tuberculosa.

E. Amenorreia em mulheres com cariótipo 46, XY

Os detalhes da diferenciação sexual embrionária são abordados no Capítulo 2. Brevemente, os testículos fetais masculinos sexualmente indiferenciados secretam o fator de inibição mülleriano (FIM) e testosterona. O FIM promove a regressão de todas as estruturas müllerianas: as tubas uterinas, o útero e os dois terços superiores da vagina. A testosterona e seu metabólito ativo DHT são responsáveis pela diferenciação embrionária da genitália masculina interna e externa.

1. Feminização testicular — Na feminização testicular, uma condição igualmente abordada como síndrome da insensibilidade androgênica completa, todas as estruturas derivadas dos ductos de Müller estão ausentes porque o FIM está presente. A genitália externa e os ductos mesonéfricos não podem responder aos androgênios, porque os receptores de androgênio estão ausentes ou são defeituosos. As mulheres afetadas são, portanto, mulheres fenotípicas que carecem de útero e de uma vagina completa. Elas produzem algum estrogênio, desenvolvem mamas e são criadas como garotas e, desse modo, se apresentam com amenorreia primária. A síndrome é herdada em um traço recessivo ligado ao X. Em contrapartida a outras gônadas disgenéticas com um cromossomo Y, a ocorrência de malignidade gonadal é tardia (raramente antes dos 25 anos) e a incidência é menor, aproximadamente 5-10%. Portanto, a remoção dos testículos não funcionais pode ser postergada até a idade de 16-18 anos para permitir a conclusão da puberdade.

2. Disgenesia gonadal pura (Síndrome de Swyer) — Se as células germinativas primitivas não migrarem para a crista genital ou o gene *SRY* não estiver funcionando abrigando uma mutação, um testículo não se desenvolverá e uma gônada “em fita” estará presente. Os indivíduos afetados terão genitália feminina interna e externa normais, uma vez que nem o FIM nem os androgênios são secretados pelas fitas. Como estas mulheres não produzem estrogênio, elas não desenvolverão mamas. Elas são criadas como meninas e se apresentam clinicamente com atraso na puberdade ou amenorreia primária. A remoção das gônadas em fitas deve ser feita tão logo o diagnóstico seja realizado para prevenir o possível desenvolvimento de tumor em tais gônadas.

3. Anorquia — Se os testículos fetais regredirem antes de 7 semanas de gestação, nem o FIM nem a testosterona são secretados e os indivíduos afetados irão se apresentar com um quadro clínico idêntico àquele da disgenesia gonadal pura. Os indivíduos cujos testículos regredem entre 7 e 13 semanas de gestação se apresentam com genitália ambígua.

4. Defeitos enzimáticos de esteroides testiculares — Um testículo com enzimas defeituosas 1-4 irá produzir FIM, mas não testosterona (Fig. 54-1). Os indivíduos afetados têm genitália externa feminina e nenhuma estrutura mülleriana. Eles serão criados como meninas e se apresentam clinicamente com puberdade atrasada ou amenorreia primária.

Um defeito na enzima 6 (17-hidroxiesteroide desidrogenase) resulta em genitália ambígua e virilização na puberdade.

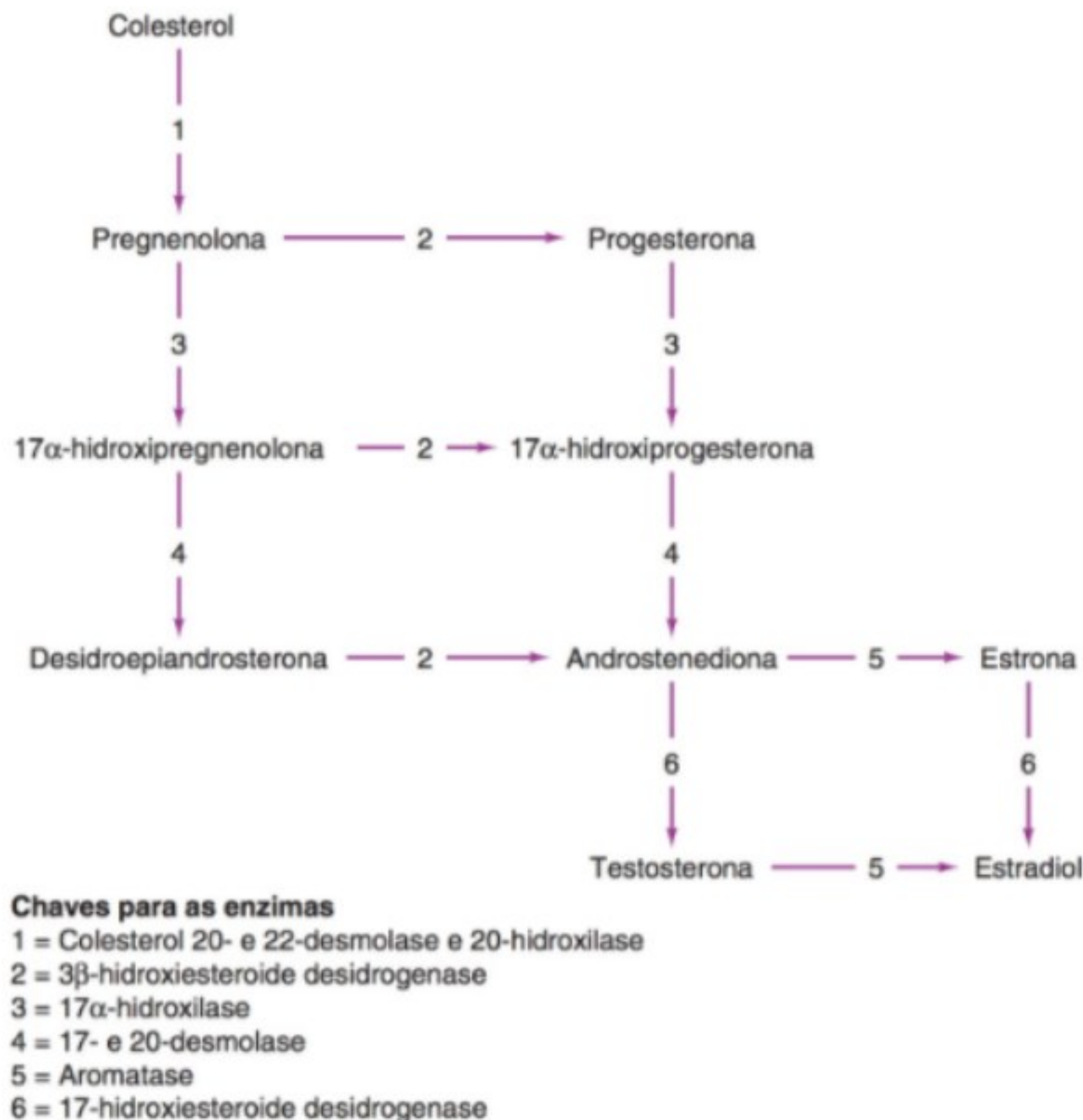
► Diagnóstico diferencial

As Figuras 54-2 e 54-3 resumem a investigação diagnóstica para amenorreia primária e secundária, respectivamente. É importante, no princípio, determinar qual órgão é disfuncional e então identificar a causa exata. A história clínica, os sintomas e queixas da paciente e o exame físico irão conduzir ao diagnóstico correto. A aplicação de outros testes auxiliares irá fundamentar o diagnóstico. Uma vez que isto tenha sido feito, a terapia específica pode ser planejada.

Qualquer paciente com amenorreia que tem um útero deve ser testada para gravidez e para níveis séricos de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e prolactina. A galactorreia deve ser identificada ou excluída por meio do exame físico.

A. Diagnóstico de amenorreia primária

A Figura 54-2 resume o esquema diagnóstico para a amenorreia primária. O exame pélvico deve ser realizado para estabelecer a presença de uma vagina e útero e nenhum septo vaginal ou hímen imperfurado que possa ser responsável pela falha do aparecimento da menstruação. Como o exame pélvico de uma menina adolescente pode ser difícil, a ultrassonografia pélvica ou exame sob anestesia pode ser necessário para estabelecer a presença de um útero. Outras ferramentas diagnósticas, como exame de tomografia computadorizada pélvica (TC) e imagem por ressonância magnética (RM), podem ser úteis.



▲ **Figura 54-1** Esteroidogênese no ovário.

Se não houver presença de útero, os níveis de testosterona sérica devem ser medidos e a cariotipagem realizada para fazer a diferenciação entre agenesia mülleriana e feminização testicular.

B. Diagnóstico de amenorreia associada com galactorreia-hiperprolactinemia

A Figura 54-3 resume a investigação diagnóstica de pacientes com galactorreia ou hiperprolactinemia. O Quadro 54-4 resume o diagnóstico diferencial de galactorreia-amenorreia.

As pacientes com hipotireoidismo primário têm níveis elevados de hormônio liberador da tireotrofina (TRH). O TRH age estimulando a liberação de prolactina e pode, desse modo, levar à síndrome de galactorreia-amenorreia. O TSH também está elevado e é mais fácil de medir e, assim, é o teste de rastreamento para o hipotireoidismo.

Uma vez que o hipotireoidismo é adequadamente tratado, a prolactina sérica deve ser novamente medida após a função tireoidiana ter se normalizado. Se a prolactina permanecer elevada ou estiver inicialmente mais alta do que 50-200 ng/mL, a paciente deve ser posteriormente estudada por meio da visão

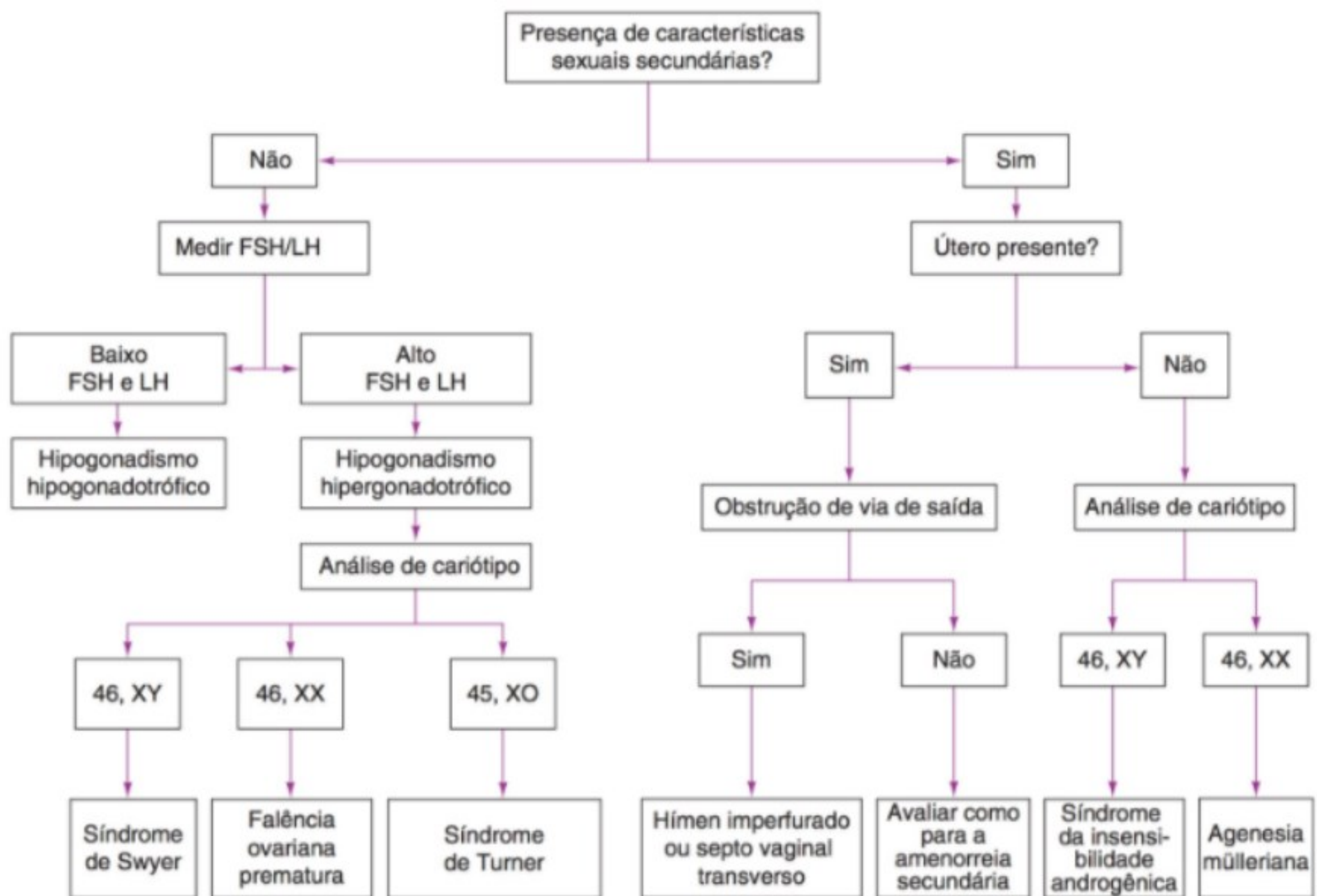
cônica da sela ou exame de TC ou RM da sela para excluir o microadenoma ou macroadenoma da hipófise.

Uma história detalhada deve ser obtida para determinar se a hiperprolactinemia é causada pela ingestão de fármacos. A secreção de prolactina é inibida pela dopamina e estimulada pela serotonina e TRH. Qualquer fármaco que bloqueie a síntese ou ligação da dopamina irá aumentar o nível de prolactina. A prolactina é aumentada pelos agonistas da serotonina e diminuída pelos antagonistas da serotonina. O macroadenoma da hipófise deve ser descartado se os níveis de prolactina estiverem maiores do que 50-100 ng/mL, mesmo se a paciente estiver tomando fármacos que levem a níveis elevados de prolactina.

C. Diagnóstico de amenorreia causada por insuficiência ovariana primária

O Quadro 54-3 enumera as causas de insuficiência ovariana primária.

A cariotipagem é indicada para todas as mulheres que se apresentam com menopausa prematura, particularmente se a sua amenorreia for primária. As pacientes com amenorreia primária podem ter um defeito enzimático de esteroide. A ooforite autoimune é uma causa reversível da insuficiência ovariana que deve ser investigada.



▲ **Figura 54-2** Esquema de avaliação para pacientes com amenorreia primária.

D. Diagnóstico de amenorreia associada com disfunção hipotalâmica-hipófise

O Quadro 54-5 resume o diagnóstico diferencial de amenorreia hipoestrogênica. A categoria inclui amenorreia associada com atividade atlética, perda de peso ou estresse. A diferenciação da disfunção hipotalâmica da hipófise pode ser atingida administrando GnRH, mas geralmente não é um esforço válido, uma vez que as causas hipófises são raras e podem muitas vezes ser diagnosticadas com base na história. Além disso, na síndrome de Kallmann, uma dose única em bólus de GnRH pode não provocar uma resposta normal. Até 40 doses de GnRH têm sido necessárias para preparar a hipófise de modo que ela respondesse normalmente. Uma bomba de GnRH também foi utilizada.

Se há uma história significativa consistente com a síndrome de Sheehan, o teste da função hipófise é indicado de modo a determinar a capacidade funcional da glândula — em particular a integridade do eixo hipófise-suprarrenal.

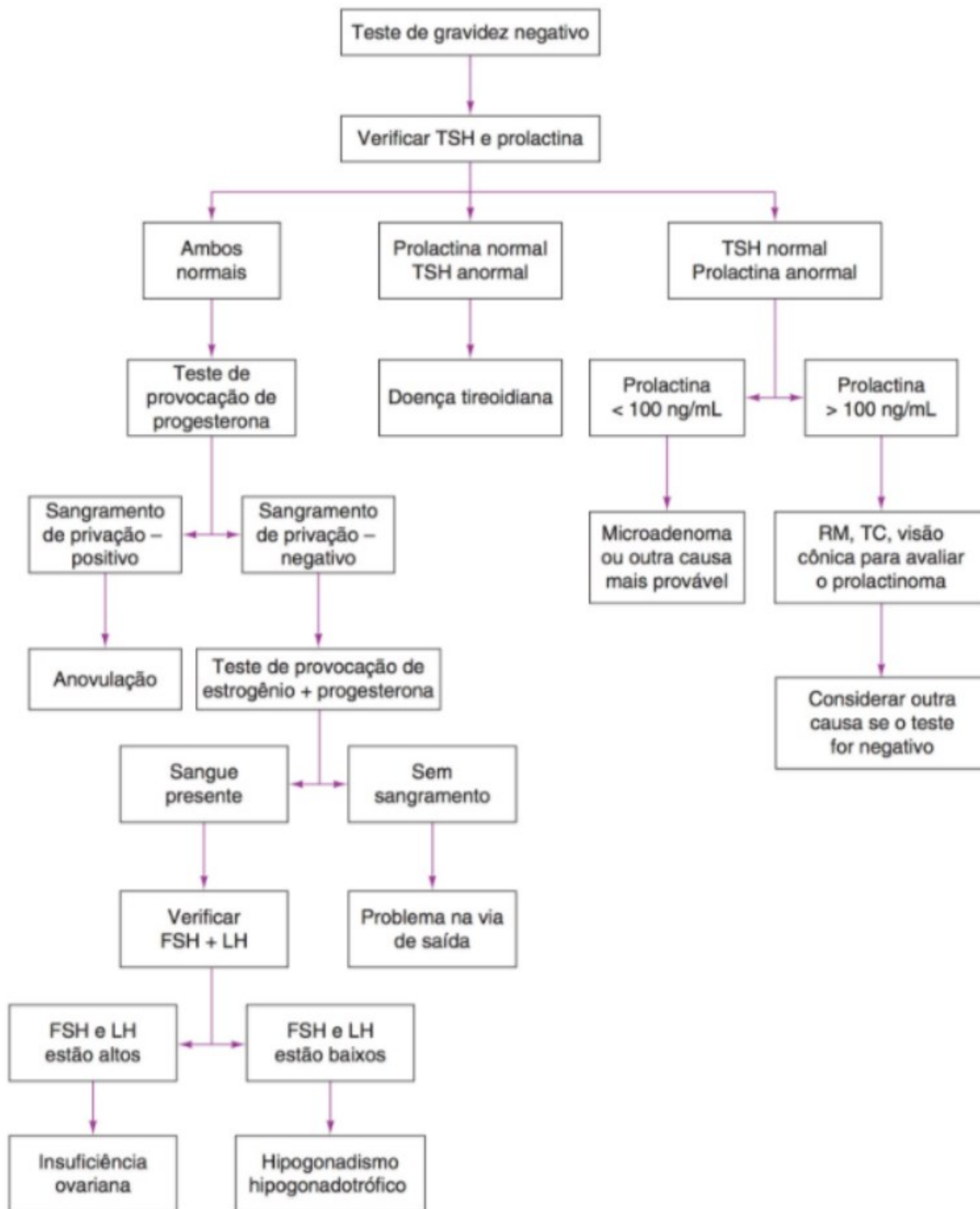
Nas meninas com amenorreia primária, a observação do padrão de liberação de LH e FSH após a administração de GnRH irá ajudar a determinar se a paciente está se submetendo a mudanças puberais tardias.

E. Diagnóstico de amenorreia secundária

Estas pacientes são estudadas de acordo com o esquema resumido na Figura 54-3. O primeiro passo é o teste da progesterona, que determina indiretamente se o ovário está produzindo estrogênio. Se o endométrio tiver sido preparado pelo estrogênio, a progesterona exógena irá produzir a menstruação. Administrar acetato de medroxiprogesterona, 10 mg via oral diariamente por 5-7 dias, ou progesterona, 100 mg intramuscularmente como dose única. Outras preparações de progestogênio podem ser igualmente usadas (Quadro 54-6). Se o sangramento vaginal ocorrer, os ovários estão secretando estrogênio. Se isto não ocorrer, pode-se concluir que não há estrogênio ou que a paciente é portadora da síndrome de Asherman.

A partir de um ponto de vista prático, se uma paciente não tiver se submetido a D&C, é praticamente impossível para ela ter a síndrome de Asherman; assim, os passos diagnósticos resumidos nos parágrafos seguintes podem ser desconsiderados.

A síndrome de Asherman pode ser excluída por meio da administração de estrogênio conjugado, 2,5 mg oralmente, ou estradiol 4 mg, diariamente durante 21 dias, seguido de um progestogênio durante 7-10 dias (Quadro 54-6). As pacientes com síndrome de Asherman não sangram após este esquema.



▲ **Figura 54-3** Esquema de avaliação para pacientes com amenorreia secundária.

A síndrome de Asherman também pode ser diagnosticada por meio de testes semanais para progesterona sérica. Qualquer valor na faixa ovulatória (> 3 ng/mL) não associado com a menstruação é indicativo da síndrome de Asherman. Histerossalpingografia, histerossonografia e histeroscopia também podem levar a um diagnóstico de síndrome de Asherman. A ultrassonografia tridimensional (US 3D) é uma ferramenta não invasiva e pode também ajudar no diagnóstico. Em uma paciente que

não tem a síndrome de Asherman e que não responde ao teste de progesterona, a disfunção ovariana pode ser de origem hipotalâmica ou ovariana. A distinção é baseada no nível de FSH. A disfunção ovariana primária resultando em baixa secreção de estradiol está associada com FSH sérico elevado. Os valores variam em diferentes laboratórios, mas em geral um nível de FSH maior do que 40 mUI/mL indica falência ovariana primária. A FOP resultando em amenorreia secundária pode ser devida a uma

Quadro 54-4 Diagnóstico diferencial da galactorreia-hiperprolactinemia

Tumores hipófises que secretam prolactina Macroadenomas (> 10 mm) Microadenomas (< 10 mm)
Hipotireoidismo
Hiperprolactinemia idiopática
Hiperprolactinemia induzida por fármacos
Interrupção da relação normal hipotalâmica-hipófise Secção da haste hipofisária
Estimulação neural periférica Estimulação da parede torácica Toracotomia Mastectomia Toracoplastia Queimaduras Herpes-zóster Tumores broncogênicos Bronquiectasia Bronquite crônica Estimulação de mamilo Estimulação dos mamilos Irritação crônica do mamilo Lesão na medula espinal <i>Tabes dorsalis</i> Siringiomielia
Doença do sistema nervoso central Encefalite Craniofaringioma Tumores pineais Tumores hipotalâmicos Pseudotumor cerebral

Quadro 54-5 Diagnóstico diferencial da amenorreia hipoestrogênica (hipogonadismo hipogonadotrófico)

Disfunção hipotalâmica Síndrome de Kallmann Tumores do hipotálamo (craniofaringioma) Atraso constitucional da puberdade Disfunção hipotalâmica grave Anorexia nervosa Perda de peso grave Estresse grave Exercício
Distúrbio da hipófise Síndrome de Sheehan Pan-hipopituitarismo Deficiência de gonadotrofina isolada Hemossiderose (primariamente proveniente da <i>talassemia major</i>)

causa genética como o mosaicismo XO/XX e 47XXX. As portadoras de permutação do X frágil não correm risco aumentado de desenvolver FOP, com uma prevalência relatada de 10-20%. Portanto, as pacientes com amenorreia secundária e níveis de gonadotrofina altos devem sofrer uma análise de cariótipo e ser rastreadas para a mutação do X frágil. Além disso, a FOP pode ser devida a um processo autoimune, a doença infecciosa ovariana como ooforite por caxumba ou a um insulto físico como cirurgia, irradiação ou quimioterapia.

As pacientes que sangram em resposta ao teste de progesterona (i.e., cujos ovários estão secretando estrogênio) se encaixam em uma de quatro categorias: (1) virilizadas, com ou sem genitália ambígua; (2) hirsutas, com ovários policísticos, hipertecose ou hiperplasia suprarrenal de início na idade adulta leve; (3) não hirsutas, com disfunção hipotalâmica; ou (4) amenorreicas secundárias a uma doença sistêmica.

O Quadro 54-7 expõe o diagnóstico diferencial para pacientes com amenorreia que respondem ao teste de provocação de progesterona e são consideradas anovulatórias. O exame clínico, a ultrassonografia transvaginal e o perfil hormonal (FSH, LH, androgênios, insulina) podem ser úteis no estabelecimento do diagnóstico do SOP.

► Complicações

As complicações da amenorreia podem ser numerosas, incluindo infertilidade e atrasos no desenvolvimento psicossocial, com falta de desenvolvimento sexual físico normal. As pacientes hipoestrogênicas podem desenvolver osteoporose e fraturas, a mais ameaçadora à vida sendo a fratura do colo femoral (ver Capítulo 59). As complicações associadas com a amenorreia nas pacientes que respondem ao teste da progesterona são hiperplasia endometrial e carcinoma (ver Capítulo 59) resultante da estimulação de estrogênio sem oposição.

► Tratamento

A. Manejo de pacientes que desejam a gravidez — indução da ovulação

1. Indução da ovulação em pacientes com amenorreia-galactorreia com macroadenoma da hipófise — Os fármacos agonistas da dopamina como carbegolina e bromocriptina permanecem a primeira linha de tratamento da hiperprolactinemia de qualquer causa, incluindo macroadenomas. Estes fármacos podem diminuir a secreção de prolactina e o tamanho do tumor. A terapia cirúrgica — transesfenoidal ou remoção frontal do adenoma hipófise ou da totalidade da glândula — pode ser necessária se o tamanho do tumor ou a secreção for resistente aos agonistas da dopamina, se a lesão estiver rapidamente aumentando ou causando sintomas como mudanças visuais ou cefaleias, ou nas mulheres com adenomas gigantes (> 3 cm) que desejam interromper o tratamento com agonista para concepção e duração da gravidez. Aproximadamente metade das pacientes cirurgicamente tratadas irá menstruar normalmente após este procedimento.

2. Indução da ovulação em pacientes com amenorreia-galactorreia sem macroadenoma (incluindo pacientes com microadenomas) — Estas pacientes ovulam prontamente

Quadro 54-6 Métodos do teste de provocação de progesterona e estrogênio/progesterona

Provocação de progesterona		
Medicação	Duração	Provocação de estrogênio/progesterona
Acetato de medroxiprogesterona (Provera), 5 mg, 2x/dia, oralmente	5-7 dias	Estrogênio equino conjugado, 1,25 mg 2x/dia ou estradiol, 2 mg 2x/dia nos dias 1 a 21 seguido por um progestogênio por 7-10 dias (doses à esquerda)
Acetato de noretindrona (Aygestin), 5 mg, 2x/dia, oralmente	5-7 dias	
Progesterona em óleo (Gestin), 100 mg, intramuscular	Dose única	
Progesterona micronizada (Prometrium), 100 mg, 3x/dia, oralmente	5-7 dias	
Comprimidos vaginais de progesterona micronizada (Endometrin), 100 mg, 2x/dia	7 dias	
ou Gel vaginal de progesterona micronizada a 8% (Crinone), 1x/dia	7 dias	

bid, duas vezes ao dia; tid, três vezes ao dia.

em resposta ao tratamento com agonista da dopamina, com a dose titulada até que a prolactina sérica esteja normal. As pacientes são mantidas na mais baixa dose necessária para manter os níveis de prolactina normais. Uma vez que a gravidez tenha sido obtida, o agente pode ser interrompido. As pacientes com macroadenomas podem precisar continuar com a terapia durante toda a gravidez para evitar um crescimento adicional da lesão.

As pacientes que estão tomando medicamentos que elevem o nível de prolactina devem interrompê-los se possível, mas o uso continuado de tais medicamentos não é uma contraindicação à terapia.

Quadro 54-7 Diagnóstico diferencial do eugonadismo eugonadotrófico (teste de provocação de progesterona positivo)

Disfunção hipotalâmica branda
Estresse emocional
Distúrbio psicológico
Perda de peso
Obesidade
Induzida por exercício
Idiopática
Hirsutismo-virilismo
Síndrome do ovário policístico (síndrome de Stein-Leventhal)
Tumor ovariano
Tumor suprarrenal
Síndrome de Cushing
Hiperplasia suprarrenal congênita e de início na idade adulta
Doença sistêmica
Hipotireoidismo
Hipertireoidismo
Doença de Addison
Síndrome de Cushing
Insuficiência renal crônica
Muitas outras

3. Indução da ovulação em pacientes com hipotireoidismo

— As pacientes amenorreicas com hipotireoidismo frequentemente respondem à terapia de reposição tireoidiana.

4. Indução da ovulação em pacientes com insuficiência ovariana primária

— De acordo com Rebar e colaboradores, as pacientes com falência ovariana primária podem ovular apenas sob circunstâncias extremamente raras. As pacientes com insuficiência ovariana reversível incluem aquelas com ooforite autoimune, que podem ser tratadas com sucesso com corticosteroides. Por outro lado, quase todas as pacientes com falência ovariana primária situam-se na categoria de falência ovariana prematura idiopática e não podem ovular. A fertilização *in vitro* (FIV) com oócitos de doadora é a única maneira pela qual essas pacientes podem ter filhos.

Qualquer paciente com um cromossomo Y deve se submeter à ooforectomia para prevenir o desenvolvimento tumoral.

5. Indução da ovulação nas pacientes com amenorreia hipotalâmica hipoestrogênica (teste de progesterona negativo)

— Nestas pacientes com baixos níveis de estrogênio, a hipófise não libera altas quantidades de LH e FSH (como seria esperado com um mecanismo de *feedback* negativo intacto, que funciona normalmente). Portanto, mesmo que o citrato de clomifeno (um antiestrogênio) provavelmente não estimule a liberação de gonadotrofina, muitos endocrinologistas reprodutivos tratam essas pacientes com sucesso com um curso único de citrato de clomifeno, 150 ou 250 mg diárias durante 5 dias, na expectativa de que a ovulação irá ocorrer.

As injeções de gonadotrofinas exógenas (hormônio folículo-estimulante recombinante humano combinado com hormônio luteinizante recombinante humano ou gonadotrofina menopausal humana [hMG]) são geralmente a terapia de primeira linha. As pacientes que demonstram alguma estimulação ovariana pelo clomifeno podem ser tratadas com uma combinação de clomifeno e hMG — a vantagem sendo uma redução na quantidade de hMG requerida e, assim, uma economia substancial

dos custos. A indução da ovulação com gonadotrofinas deve ser cuidadosamente monitorada com ultrassonografias em série e determinações de estradiol para evitar a hiperestimulação. A hiperestimulação é a estimulação de muitos folículos com aumento ovariano e ascite associados, bem como outras anormalidades sistêmicas.

Se uma causa específica e potencialmente reversível de amenorreia puder ser identificada (p. ex., perda acentuada de peso), ela deve ser corrigida.

6. Indução da ovulação em pacientes que sangram em resposta ao teste da progesterona — Praticamente todas estas pacientes respondem ao citrato de clomifeno. A dose inicial é 50 mg, via oral, diariamente durante 5 dias. Isto pode ser aumentado até um máximo de 250 mg, via oral, diariamente em incrementos de 50 mg até que a ovulação seja induzida. A eficácia do clomifeno, contudo, atinge o platô em 100 mg/dia. Esta medicação é aprovada pela US Food and Drug Administration para uso de até 150 mg/dia. A ovulação ocorre 5-10 dias após a última dose. As pacientes com androgênios elevados que não respondem ao citrato de clomifeno podem responder ao tratamento combinado com um agente hipoglicêmico oral e o clomifeno. Se a terapia com o clomifeno com ou sem os agentes hipoglicêmicos orais for ineficaz, a terapia com gonadotrofina pode ser tentada. Deve-se ter cuidado com o uso do FSH nestas pacientes, uma vez que elas têm a probabilidade de ficarem hiperestimuladas.

A perfuração ovariana laparoscópica, "drilling", (LOD) é um método cirúrgico de indução da ovulação em pacientes com SOP. A LOD envolve a perfuração com eletrocautério ou a *laser* do córtex ovariano, com o objetivo de produzir focos de *laser* ou de dano térmico no córtex e estroma ovariano. Em geral, pelo menos 6 locais de punção de 2-4 mm de profundidade são feitos no ovário distante do hilo. O mecanismo de ação é desconhecido, mas pode envolver destruição das células do estroma produtoras de androgênio, uma queda súbita nos níveis de androgênio ovariano, melhora do microambiente folicular ou aumento na secreção de gonadotrofina. Este procedimento pode causar aderências pélvicas pós-operatórias, resultando em comprometimento tubário.

B. Manejo de pacientes que não desejam engravidar

As pacientes que são hipoestrogênicas devem ser tratadas com uma combinação de estrogênio e progesterona para manter a densidade óssea e prevenir a atrofia genital. A dose de estrogênio varia de acordo com a idade da paciente. Os contraceptivos orais são uma boa terapia de reposição para a maioria das mulheres. Combinações de 0,625-1,25 mg de estrogênios conjugados via oral diariamente dos dias 1 até 25 do ciclo com 5-10 mg de acetato de medroxiprogesterona dos dias 16 até 25 são uma alternativa adequada. A ingestão de cálcio deve ser ajustada para 1-1,5 g de cálcio elementar diariamente.

As pacientes que respondem ao teste da progesterona necessitam de administração de progestogênio ocasional para prevenir o desenvolvimento de hiperplasia e carcinoma endometrial. As pílulas contraceptivas orais podem ser utilizadas para regular o ciclo menstrual. Os contraceptivos orais também ajudam no manejo do hirsutismo. De maneira alternativa, a medicação com progestogênios em uma dose detalhada no Quadro 54-6 durante 10-13 dias a cada mês ou cada dois meses é suficiente para induzir o sangramento de privação e para prevenir o desenvolvimento de hiperplasia endometrial. As pacientes com hiperprolactinemia necessitam de medidas de prolactina periódicas e visões radiográficas cônicas da sela túrcica para excluir o desenvolvimento de macroadenoma.

► Prognóstico

O prognóstico para amenorreia é bom. Esta condição não é geralmente um evento clínico com risco à vida, uma vez que, com a avaliação adequada, os tumores podem ser reconhecidos e tratados. Muitas pacientes com amenorreia hipotalâmica irão recuperar espontaneamente os ciclos menstruais normais.

Praticamente todas as mulheres amenorreicas que não sofrem de falência ovariana prematura podem ovular com um agonista da dopamina, citrato de clomifeno, agentes de sensibilização à insulina e gonadotrofinas.

Abrahamson MJ, Snyder PJ. Treatment of hyperprolactinemia due to lactotroph adenoma and other causes. *UpToDate Online* 2005;13.1. Available at <http://www.uptodate.com>.

Practice Committee of American Society of Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl. 5): S219-S225. PMID: 19007635.

Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e3. PMID: 18230193.

Heiman DL. Amenorrhea. *Prim Care* 2009;36:1-17, vii. PMID: 19231599.

Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2006;73:1374-1382.

Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009;113:1355-1363. PMID: 19461434.

Rebar RW. Premature ovarian "failure" in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:138-145. PMID: 18574219.

Rothman MS, Wierman ME. Female hypogonadism: evaluation of the hypothalamic-pituitary-ovarian-axis. *Pituitary* 2008;11:163-169. PMID: 18404388.

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25. PMID: 14711538.

Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007;9:929-951. PMID: 18473017.



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Excesso de pelo corporal grosseiro em áreas dependentes do hormônio sexual
- ▶ Apenas em mulheres e crianças
- ▶ Escore de Ferriman-Gallwey ≥ 8 (Fig. 55-1)
- ▶ Padrão de distribuição masculino adulto
- ▶ O teste para androgênios elevados não é recomendado em casos leves.
- ▶ As causas principais são síndrome do ovário policístico, hiperplasia suprarrenal congênita, idiopática, tumores secretores de androgênio, síndrome de Cushing, acromegalia, fármacos.
- ▶ Tratamentos tópicos e/ou sistêmicos controlam o hirsutismo na maioria dos casos.
- ▶ Conceder 4-6 meses para que qualquer tratamento seja eficaz.

O hirsutismo, crescimento piloso indesejado, é uma condição comum e angustiante que, embora muitas vezes considerado um problema estético, afeta significativamente o bem-estar psicológico. Na sociedade ocidental, pelo facial ou corporal excessivo em mulheres é inaceitável. As mulheres que não se conformam com um ideal feminino predominante de aparência física devido ao hirsutismo podem se sentir sem atrativos e sofrer de baixa autoestima, além de ter dificuldade nas interações sociais. O hirsutismo é, contudo, mais do que um problema estético porque normalmente ele representa um desequilíbrio hormonal, resultante de um excesso sutil de androgênios que podem ser de origem ovariana, suprarrenal, ou ambas. A causa subjacente de hirsutismo é habitualmente a síndrome do ovário policístico (SOP). É importante diferenciar hirsutismo idiopático de outras causas. Os médicos devem estar familiarizados com as terapias para essas condições.

▶ Patogênese

A. Ciclo de crescimento piloso

O ciclo de crescimento piloso compreende três fases: anágena (fase de crescimento), catágena (fase de involução) e telógena (fase de repouso). A regulação hormonal desempenha um papel importante no ciclo de crescimento piloso em um padrão sítio-específico. Os androgênios aumentam o tamanho do folículo piloso, o diâmetro da fibra pilosa e a proporção de tempo que os pelos terminais gastam na fase anágena. O excesso de androgênio em mulheres leva ao crescimento piloso aumentado em muitos locais sensíveis ao androgênio, mas irá se manifestar com perda de cabelos na região do couro cabeludo, em parte reduzindo o tempo que os cabelos no couro cabeludo gastam na fase anágena.

B. As glândulas sebáceas

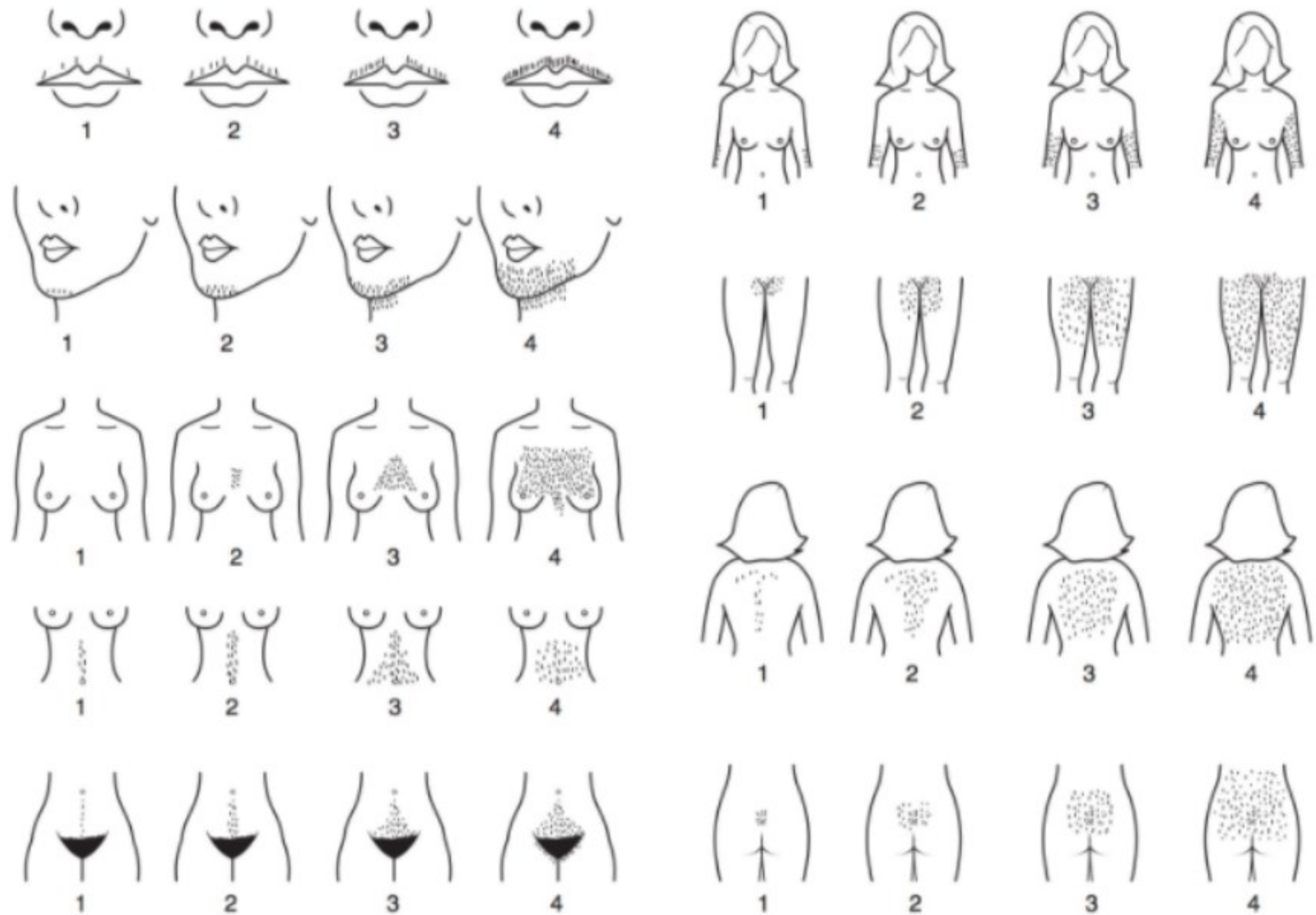
As glândulas sebáceas são glândulas microscópicas na pele que secretam uma substância oleosa/cerosa, chamada sebo, para lubrificar a pele e os pelos. Elas são encontradas em maior abundância na face e no couro cabeludo, embora sejam distribuídas por todos os locais da pele, exceto nas palmas das mãos e nas solas dos pés.

C. Tipos de pelos

O pelo pode ser classificado como velus (fino, macio e não pigmentado) ou terminal (longo, grosseiro e pigmentado). O tamanho do folículo e o tipo de pelo podem mudar em resposta a vários fatores, particularmente androgênios. Todavia, o número de folículos pilosos não muda durante o transcorrer da vida de um indivíduo.

D. O papel dos androgênios

Os androgênios são necessários para o desenvolvimento de pelos terminais e glândulas sebáceas e são os mediadores da diferenciação das unidades pilossebáceas, seja em um folículo piloso terminal ou em uma glândula sebácea. No primeiro caso, os androgênios transformam o pelo velus em um pelo terminal; no último, o componente sebáceo prolifera e o pelo permanece velus.



▲ **Figura 55-1** Sistema de classificação de hirsutismo de Ferriman-Gallwey. Para cada uma das 9 áreas corporais mais sensíveis ao androgênio é determinado um escore de 0 (sem pelos) a 4 (francamente viril) e esses escores separados são somados para fornecer um escore de hirsutismo hormonal. (Reproduzida, com permissão, de Hatch R, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:850-830. [Fig. 5]. © Elsevier.)

E. Crescimento piloso de padrão masculino

O crescimento piloso de padrão masculino ocorre em locais onde níveis relativamente altos de androgênios são necessários para diferenciação de unidade pilosebácea. Embora o androgênio seja a base da maioria dos casos de hirsutismo, há apenas uma correlação modesta entre a quantidade de crescimento piloso e os níveis de androgênio. Isso é considerado o resultado do fato de que a simulação de crescimento piloso a partir do folículo não depende somente das concentrações de androgênio circulante, mas também depende de fatores locais e da variabilidade na sensibilidade do órgão-alvo aos androgênios circulantes.

F. Fisiologia dos androgênios

Os androgênios são esteroides que estimulam o desenvolvimento de características sexuais secundárias masculinas e consequentemente promovem o crescimento dos pelos sexuais. Os principais androgênios são testosterona, di-hidrotestosterona, androstenediona, de-sidroepiandrosterona (DHEA) e o hormônio adrenocorticotrófico sulfato de de-sidroepiandrosterona (DHEAS). A fim de compreender o papel desempenhado pelos níveis elevados

de androgênios no desenvolvimento do hirsutismo, deve-se entender as fontes de androgênios, suas rotas metabólicas e locais de ação, e sua inter-relação com outros hormônios esteroides como os estrogênios e os corticosteroides.

1. Produção — Toda produção de hormônio esteroide começa com a etapa limitante da velocidade de dois estágios de conversão de colesterol em pregnenolona, que é regulada por hormônios tróficos. Na mulher não grávida, os androgênios são produzidos pelos ovários e pelas suprarrenais, bem como por conversão periférica. A etapa limitante da velocidade na formação de androgênio é a regulação de expressão do gene P450c17, que é dependente das concentrações do hormônio luteinizante (LH) no ovário e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no córtex suprarrenal.

2. Produção ovariana de androgênios — Os androgênios são produzidos pelo ovário normal como precursores na síntese dos estrogênios. Quando o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é secretado de uma maneira pulsátil, as células tecais são estimuladas a secretar e se ligar ao LH. Em resposta à união do ligante, as células tecais do folículo pré-antral produzem

androstenediona, DHEA e testosterona. Na mulher normal, o hormônio folículo-estimulante (FSH) secretado nas células da granulosa estimula essas células a aromatizarem esses androgênios em estrogênios, estrona e estradiol. Essa relação produz um sistema de anabolismo e catabolismo de androgênios equilibrado e coordenado para satisfazer as necessidades do ciclo folicular.

3. Produção suprarrenal de androgênios — A estimulação da glândula suprarrenal por ACTH resulta em produção de androgênio na zona reticular e na zona fasciculada do córtex suprarrenal. O principal androgênio manufaturado é o DHEAS, com quantidades menores de DHEA e androstenediona. Ocorre um fenômeno chamado de adrenarca, e, em geral, é cronologicamente cronometrado antes da menarca nas mulheres. Durante esse período, o córtex suprarrenal tem um aumento significativo na produção de hormônio suprarrenal, como um resultado da receptividade aumentada dos androgênios e seus precursores aos níveis circulantes de ACTH. Isso resulta em secreção adrenocortical de DHEAS em um nível similar ao da secreção de cortisol. Ainda existe controvérsia quanto aos fatores causadores.

4. Circulação

A. TESTOSTERONA — A testosterona, em razão de sua concentração plasmática e de sua potência, é um dos principais androgênios. É o segundo androgênio mais potente depois da di-hidrotestosterona e os níveis circulantes são de 20-80 ng/dL em mulheres adultas. Os ovários e as suprarrenais contribuem igualmente para a produção de testosterona, com cada um fornecendo aproximadamente 25% do nível circulante total. Os outros 50% de testosterona circulante são derivados da conversão periférica de androstenediona, embora a contribuição ovariana para os níveis de testosterona possa aumentar durante a porção periovulatória do ciclo menstrual. Os níveis periféricos de testosterona mostram uma leve variação diurna que se assemelha a do cortisol. Nas mulheres normais, 99% da testosterona são ligados à proteína, dos quais 80% são ligados à globulina de ligação com hormônio sexual (SHBG) e 19% são os frouxamente ligados à albumina. O 1% restante é livre e não ligado. A testosterona livre e a testosterona ligada à albumina são as formas biologicamente ativas de testosterona circulante.

B. DI-HIDROTESTOSTERONA — Os níveis circulantes de di-hidrotestosterona, o androgênio mais potente, são de 2-8 ng/dL ou um décimo dos de testosterona. Embora o ovário e a glândula suprarrenal a secretem, a maior parte da di-hidrotestosterona é produzida por conversão periférica de testosterona por 5 α -redutase.

C. ANDROSTENEDIONA — Androstenediona, um dos 17-cetosteroides, não é muito potente, com apenas 20% da eficácia da testosterona. A síntese e a secreção ocorrem principalmente nos ovários e nas suprarrenais em quantidades iguais, com os 10% restantes sendo produzidos periféricamente. Os níveis de androstenediona mostram uma variação diurna que se assemelha à do cortisol e pode aumentar simultaneamente até 50% quando os níveis de cortisol se elevam. Além disso, aumentos periovulatórios nos níveis de androstenediona também podem ser observados. Em contrapartida à testosterona, a androstenediona é ligada principalmente à albumina e secundariamente ao SHBG.

D. DHEA E DHEAS — DHEA e DHEAS, ambos androgênios fracos, possuem aproximadamente 3% da eficácia da testosterona e são os outros precursores principais de 17-cetosteroides. DHEA é primariamente produzido pelas suprarrenais (60-70%), com produção ovariana e hidrólise de DHEAS sendo responsáveis pelo restante. DHEA tem uma grande variação diurna similar a do cortisol. Inversamente, DHEAS é derivado quase inteiramente da suprarrenal, tem apenas leve variação diurna e circula em altas concentrações. O nível de DHEAS pode fornecer uma boa avaliação clínica da função suprarrenal.

5. Ação — A pele e os folículos pilosos são responsivos ao androgênio e, assim, possuem a capacidade de metabolizar androgênios. DHEA, androstenediona e testosterona entram na célula-alvo e são reduzidas à di-hidrotestosterona pela 5 α -redutase. A di-hidrotestosterona é então ligada a uma proteína receptora citoplasmática que transporta o androgênio para dentro do núcleo celular, onde ele é ligado à cromatina e inicia a transcrição da informação genética armazenada. No folículo piloso, isso promove crescimento piloso, levando ao crescimento piloso aumentado e iniciando a conversão de pelo velus em pelo terminal.

Nas mulheres, uma certa quantidade de estimulação androgênica é esperada, com os níveis maiores observados na puberdade, quando esses níveis aumentados resultam na aparência clínica de pelo pubiano e pelo axilar. Da mesma forma, os androgênios estimulam as glândulas pilossebáceas faciais, resultando no desenvolvimento puberal de acne.

A conversão metabólica de androgênios em di-hidrotestosterona pode ser acelerada. Isso resulta em conversão irreversível do pelo velus em pelo terminal nas áreas de pele sensível ao androgênio. Assim, em excesso, os androgênios são patológicos e resultam em sinais e sintomas clínicos de hirsutismo e tem como resultado a virilização.

O hirsutismo resulta de uma interação entre os androgênios do plasma e a sensibilidade aparente do folículo piloso ao androgênio. A sensibilidade do folículo piloso é determinada em parte pelo metabolismo local dos androgênios, particularmente pela conversão de testosterona em di-hidrotestosterona pela 5 α -redutase e a ligação subsequente dessas moléculas ao receptor de androgênio. Algumas mulheres têm hirsutismo sem hiperandrogenemia (hirsutismo idiopático). A maioria das mulheres com uma elevação de duas vezes ou mais dos níveis de androgênio possui algum grau de hirsutismo ou uma resposta pilossebácea alternativa, tal como acne vulgar, seborreia ou alopecia androgenética.

6. Definição de hirsutismo e hipertricose

Hirsutismo é definido como o desenvolvimento de pelos corporais terminais dependentes de androgênio em uma mulher em locais nos quais o pelo terminal normalmente não é encontrado.

O hirsutismo normalmente representa uma superprodução de androgênio ou metabolismo de androgênio aumentado na pele. Isso é mais frequentemente manifestado como aumento de "pelo na linha média" no lábio superior, no queixo, nas orelhas, nas bochechas, na parte inferior do abdome, nas costas, no tórax e na região proximal dos membros. A maioria das mulheres com uma elevação duas vezes maior ou mais dos níveis de androgênio possui algum grau de hirsutismo ou uma resposta pilossebácea

alternativa, como acne vulgar, seborreia, ou alopecia androgênica. Todavia, algumas mulheres possuem hirsutismo sem hiperandrogenemia ("hirsutismo idiopático").

Hipertricose é um crescimento excessivo de pelos generalizado que ocorre no tronco e nas mãos e *não* é localizado nas áreas androgênio-dependentes da pele. Embora os mecanismos de hipertricose sejam insatisfatoriamente definidos, ela não é considerada um processo dependente de androgênio. Existem dois tipos distintos de hipertricose: a hipertricose generalizada, que ocorre no corpo inteiro, e a hipertricose localizada, que é restrita a determinados locais, como nas extremidades, na cabeça e nas costas. A hipertricose também pode ser congênita ou, mais comumente, adquirida posteriormente no transcorrer da vida. As formas congênitas de hipertricose são traços dominantes ligados ao X. As causas da hipertricose adquirida incluem distúrbios metabólicos por câncer, anorexia, distúrbios da tireoide e mais comumente fármacos ou produtos químicos como fenitoína oral, diazoxida, minoxidil e ciclosporina. A hipertricose generalizada adquirida pode ser obtida através do câncer. O pelo que cresce devido a essa condição é conhecido como "*malignant down*".

H. Etiologia

O objetivo de examinar mulheres hirsutas selecionadas é tentar determinar a etiologia específica e fornecer uma linha de base caso seja necessário reavaliar a paciente em razão da progressão da doença. O Quadro 55-1 detalha as causas ovarianas, adrenais e iatrogênicas do hirsutismo, ao passo que o Quadro 55-2 detalha a etiologia da hipertricose.

► Prevenção

O hirsutismo geralmente não é uma condição evitável; dessa forma, muitas causas de hirsutismo estão além do controle de uma mulher. As pacientes devem ser aconselhadas a evitar medicações desnecessárias conhecidas por causar hirsutismo, controlar a obesidade e prevenir a resistência à insulina.

► Achados clínicos e diagnóstico

É importante definir a idade de início e correlacioná-la com a puberdade. Aspectos importantes da história das pacientes hirsutas são detalhados no Quadro 55-3.

A. Sinais e sintomas

O exame deve avaliar a distribuição de pelos em excesso. O peso e a altura são medidos para calcular o índice de massa corporal (IMC). O exame físico deve procurar por *acantose nigricans*, representando resistência à insulina. Sinais de virilização, como clitoromegalia, calvície de padrão masculino, voz grave, ou diminuição do tamanho da mama, devem ser avaliados. O sistema de classificação de Ferriman-Gallwey (Fig. 55-1) fornece uma determinação subjetiva da gravidade do hirsutismo. Ele é especialmente útil para determinar a eficácia do tratamento e para fins de pesquisa. O crescimento do pelo é classificado de 0 (sem crescimento de pelo terminal) até 4 (cobertura

Quadro 55-1 Diagnóstico diferencial de hirsutismo

Causas ovarianas não neoplásicas
Síndrome do ovário policístico
Hiperplasia estromal
Hipertecose estromal
Hiperandrogenismo, resistência à insulina, <i>acantose nigricans</i> (HAIR-AN)
Causas ovarianas neoplásicas
Tumores da célula de Sertoli-Leydig
Tumores de células hilares
Tumores de células germinativas
Ginandroblastomas
Tumores de células da granulosa
Gonadoblastomas
Tumores ovarianos com estroma funcional
Causas relacionadas à gravidez
Cistos da teca-luteínicos
Luteoma da gravidez
Causas suprarrenais
Hiperplasia suprarrenal congênita
Tumores suprarrenais
Síndrome de Cushing
Hiperprolactinemia
Causas iatrogênicas
Metiltestosterona
Danazol
Esteroides anabólicos
19-Nortestosteronas
Hirsutismo idiopático

completa e pesada) em 9 locais, dando um escore máximo de 36. Os nove locais mensurados são o lábio superior, o queixo, o tórax, a parte superior das costas, a região inferior das costas, a parte superior do abdome, a parte inferior do abdome, a parte proximal dos braços e as coxas. Em mulheres brancas, um escore de 8 ou mais é considerado como indicativo de excesso de androgênio.

Essa escala de classificação desde então tem sido modificada pela American Association of Clinical Endocrinologists para incluir um total de 19 locais, com os 10 locais adicionais sendo costeletas, pescoço, nádegas, região inguinal, região perianal, antebraço, perna, pé, dedos dos pés e dedos das mãos. Cada área tem sua própria definição especificada da escala de quatro pontos.

Quadro 55-2 Etiologia da hipertricose

Câncer
Dermatomiosite
Doença sistêmica geral
Hipotireoidismo
Outros distúrbios endócrinos
Má nutrição
Porfiria cutânea tarda

B. Disfunção psicológica

Acne cística, hirsutismo e alopecia podem ter um efeito psicológico devastador em meninas e em mulheres em idade fértil. Essas manifestações podem estar associadas com ansiedade grave e depressão. A ocorrência de obesidade em conjunto com hiperandrogenismo pode ter um efeito negativo adicional sobre a autoestima e a autoimagem. O medo da rejeição social pode tornar algumas mulheres solitárias e pode retardar o desenvolvimento de suas habilidades sociais e de confiança. A correção da condição fisiopatológica subjacente pode ajudar a melhorar a disfunção psicológica.

C. Achados laboratoriais

A medida das concentrações de testosterona no soro ajuda a identificar o caso ocasional de excesso de androgênio grave que precisa de investigação adicional, mas não é essencial em mulheres com uma apresentação claramente benigna, especialmente porque os ensaios de testosterona têm desempenho insatisfatório no âmbito feminino. De acordo com as diretrizes atuais, a mensuração da testosterona é necessária apenas para mulheres com hirsutismo moderado a grave, quando outros sintomas de síndrome do ovário policístico (SOP) estão presentes, ou quando há progressão rápida do hirsutismo ou outros sinais de virilização. As mulheres obesas com SOP, particularmente aquelas com uma história familiar de diabetes do tipo 2, devem ser avaliadas para síndrome metabólica com um teste de tolerância oral à glicose e perfil lipídico. O valor dos testes laboratoriais para hirsutismo leve a moderado não

Quadro 55-3 Aspectos importantes da história da paciente

Com que rapidez o crescimento piloso progrediu?
Quais medidas foram utilizadas para controlar o excesso de pelos?
Você tem qualquer outra característica de excesso de androgênios (acne ou alopecia)?
Qual é o padrão da menstruação?
O seu peso mudou recentemente?
Qual é a história de uso da pílula contraceptiva oral?
Há história familiar de diabetes do tipo 2?

é comprovado. A investigação de casos graves deve incluir níveis de testosterona livre e total, prolactina, LH e FSH. Pacientes obesas com SOP podem se beneficiar dos testes de tolerância à glicose e dos níveis de colesterol.

D. Estudos de imagem

O exame ultrassonográfico dos ovários é importante na avaliação da SOP. A tomografia computadorizada (TC) das glândulas suprarrenais deve ser realizada apenas quando existir um alto índice de suspeição da existência de tumor, especialmente quando o crescimento dos pelos é repentino e significativo.

▶ Diagnóstico diferencial de crescimento piloso excessivo

Como algum excesso de pelos resulta de distúrbios clínicos, é importante distinguir o excesso de pelos resultante de um problema clínico subjacente do crescimento piloso que é simplesmente uma preocupação estética. Problemas clínicos subjacentes do hirsutismo e de hipertricose são detalhados nos Quadros 55-1 e 55-2, respectivamente.

O crescimento excessivo de pelos sexuais pode ser devido à produção excessiva de androgênio, sensibilidade aumentada do folículo piloso aos androgênios, ou conversão aumentada de androgênios fracos em androgênios potentes. As fontes potenciais de androgênios aumentados incluem os ovários, as glândulas suprarrenais, os hormônios exógenos e outras medicações.

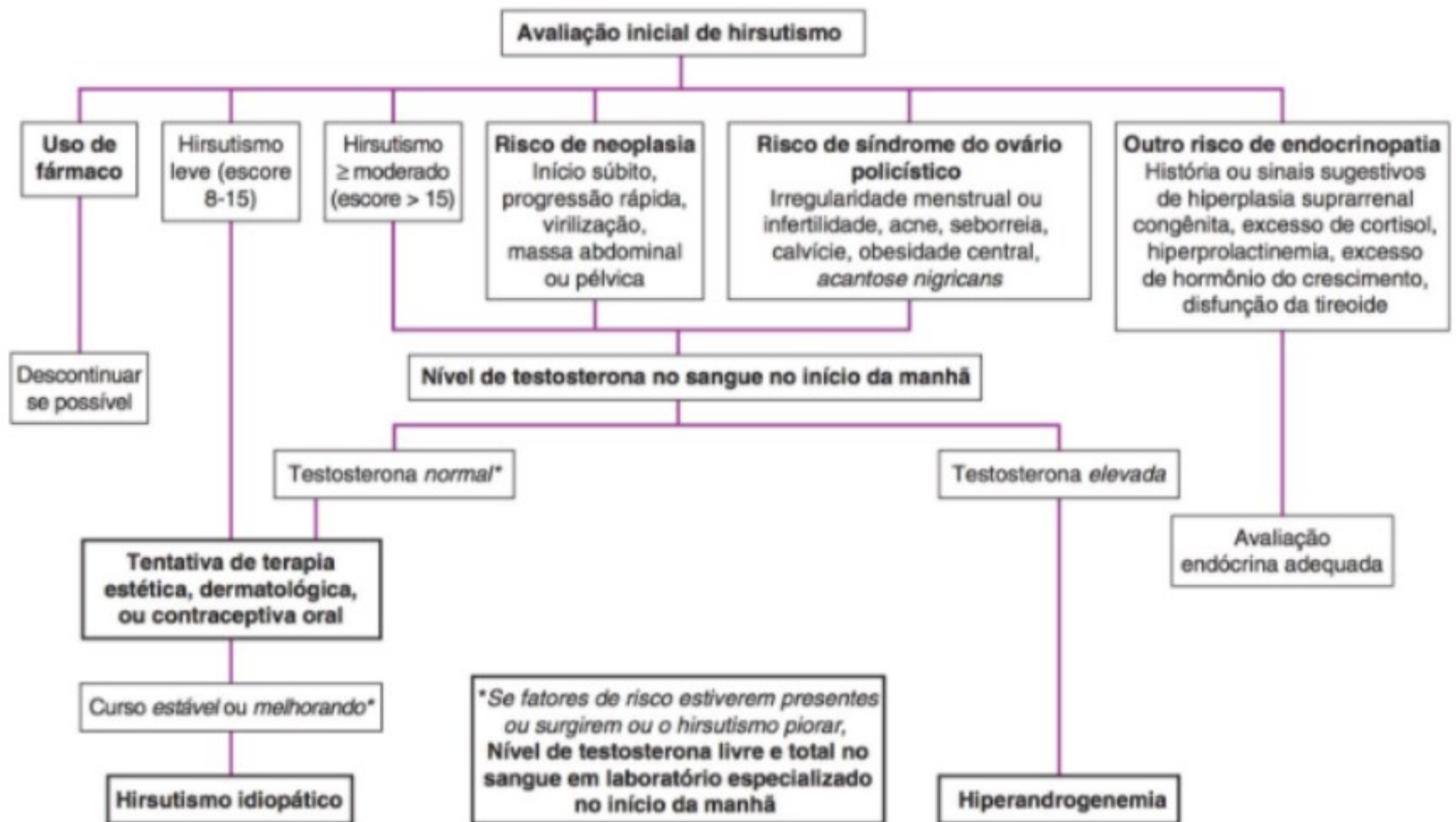
A Figura 55-2 fornece uma abordagem para a avaliação de hiperandrogenismo que depende da avaliação do grau de hirsutismo e da elucidação dos fatores de risco para SOP, distúrbios virilizantes, medicações androgênicas e outras endocrinopatias.

A. Distúrbios ovarianos neoplásicos que causam hirsutismo

As neoplasias ovarianas secretoras de androgênio geralmente se apresentam com hirsutismo de desenvolvimento rápido, amenorreia e virilização e são causas raras de hirsutismo. O androgênio mais comum secretado por esses tumores é a testosterona, com níveis de testosterona sérica normalmente em excesso de 200 ng/dL. A maioria das neoplasias secretoras de hormônio é palpável no exame pélvico e unilateral.

1. Tumores das células de Sertoli-Leydig e tumores de células hiliares (de Leydig)

— Estas são neoplasias ovarianas tipicamente associadas com hirsutismo e virilização. Os tumores das células de Sertoli-Leydig constituem < 0,5% de todos os tumores ovarianos e ocorrem principalmente em mulheres jovens que menstruam. Os tumores das células hiliares são neoplasias raras e são normalmente encontrados em mulheres mais velhas. Sua apresentação é frequentemente mais indolente e menos dramática do que os tumores de células de Sertoli-Leydig. Outras neoplasias ovarianas que podem estar associadas com hirsutismo são os gônadoblastomas, os tumores de células germinativas, os tumores de células da granulosa e os gonadoblastomas. Os últimos ocorrem principalmente em pacientes do sexo masculino, com disgenesia gonadal e fenótipos femininos resultantes.



▲ **Figura 55-2** Algoritmo sugerido para a avaliação inicial de mulheres hirsutas para hiperandrogenismo. A avaliação de risco inclui mais do que o grau de hirsutismo. As medicações que causam hirsutismo incluem esteroides anabólicos ou androgênicos (considerar em atletas e pacientes com endometriose ou disfunção sexual) e ácido valproico (considerar em distúrbios neurológicos). Se o hirsutismo for moderado ou grave ou se hirsutismo leve for acompanhado por características que sugiram um distúrbio subjacente, níveis elevados de androgênio devem ser descartados. Os distúrbios a serem considerados, como mostrado, incluem neoplasia e várias endocrinopatias, das quais a síndrome do ovário policístico (SOP) é a mais comum. A testosterona no plasma deve ser verificada novamente no início da manhã no dia 4-10 do ciclo menstrual em mulheres com ciclos regulares, o momento para o qual as normas são padronizadas. A testosterona total no plasma deve ser verificada novamente junto com a testosterona livre em um laboratório confiável se a testosterona total no plasma for normal na presença de fatores de risco ou progressão do hirsutismo na terapia. O ensaio simultâneo de 17-hidroxiprogesterona pode ser indicado em pacientes em alto risco de hiperplasia suprarrenal congênita. Uma pequena minoria de mulheres inicialmente diagnosticadas com hirsutismo idiopático por esse algoritmo mais tarde será diagnosticada com hiperandrogenismo idiopático de outra forma assintomático ou infertilidade não suspeitada previamente como sua única manifestação não cutânea de SOP. (Dados de Rosenfeld RL. *N Engl J Med* 2005; 353:2578-2588.)

2. Tumores ovarianos com estroma funcional — Os tumores ovarianos com estroma funcional são categorizados como tumores de células germinativas contendo células sinciciotrofoblásticas e tumores idiopáticos e relacionados à gravidez. Nesses tumores, as células neoplásicas não secretam hormônios esteroides diretamente, mas estimulam a secreção pelo estroma ovariano dentro ou imediatamente adjacente ao tumor. Esses tumores têm sido descritos em essencialmente todos os tumores que ocorrem no ovário, sejam benignos ou malignos, metastáticos ou primários.

B. Distúrbios ovarianos não neoplásicos que causam hirsutismo

A SOP, a causa mais comum de hirsutismo, é tipicamente associada com irregularidades menstruais, infertilidade e obesidade. As alterações histológicas vistas na SOP incluem uma cápsula

ovariana espessada e numerosos cistos foliculares circundados por uma teca interna luteinizada, hiperplásica. A fisiopatologia dessa doença não é completamente compreendida; causas propostas incluem desregulação ovariana, um distúrbio do eixo hipotalâmico-hipofisário, excesso de androgênio suprarrenal e resistência à insulina aumentada. Independentemente do defeito subjacente, o grau de hiperandrogenismo e a sensibilidade do indivíduo aos androgênios pode resultar na queixa de hirsutismo em 80% dessas pacientes.

Outros distúrbios ovarianos não neoplásicos associados com hirsutismo incluem hiperplasia estromal e hipertecose estromal. A hiperplasia estromal resulta na hipersecreção de androgênios a partir de ovários hipertróficos. Ela tem o pico de incidência entre 60 e 70 anos de idade e é geralmente associada com aumento uniforme dos dois ovários. A hipertecose estromal é uma proliferação de estroma com focos de células tecaais luteinizadas e também resulta em envolvimento ovariano bilateral. Ela

frequentemente resulta na manifestação clínica de virilismo, obesidade, hipertensão e distúrbios do metabolismo da glicose, com a maioria das pacientes mostrando evidência histológica de hiperplasia estromal concomitante. Uma síndrome conhecida como hiperandrogenismo, resistência à insulina, *acantose nigricans* (HAIR-AN), também foi descrita; contudo, considera-se que isso represente mais provavelmente uma variação de um dos distúrbios não neoplásicos, em vez de denotar uma entidade nosológica separada.

C. Distúrbios relacionados à gravidez

Durante a gravidez, níveis elevados de androgênios que levam a hirsutismo grave e virilização podem ocorrer devido a qualquer uma das condições previamente mencionadas; contudo, também existem distúrbios específicos da gravidez.

1. Cistos tecaluteínicos (*Hyperreactio Luteinalis*) — São neoplasias benignas que podem causar aumento ovariano bilateral, hirsutismo e, raramente, virilização. Esses cistos ocorrem quase exclusivamente na gravidez e possuem uma incidência aumentada nas gestações complicadas por doença trofoblástica gestacional. A biópsia ovariana revela cistos revestidos principalmente com células da teca luteinizadas, porém células da granulosa luteinizadas também podem estar presentes. Geralmente, a resolução dos cistos ocorre após a gravidez.

2. Luteoma da gravidez — É um tumor ovariano benigno dependente de gonadotrofina coriônica humana (hCG) que pode se desenvolver durante a gravidez. Altos níveis de testosterona e de androstenediona estão presentes e a virilização pode ocorrer em até 25% das mães afetadas e em 65% dos fetos do sexo feminino. Na maioria das pacientes, a regressão espontânea da neoplasia e o retorno dos níveis de androgênio ao normal ocorrem no período pós-parto.

D. Distúrbios suprarrenais que causam hirsutismo

1. Deficiências de enzimas — As deficiências de enzimas que afetam a esteroidogênese suprarrenal e ovariana representam a segunda causa mais comum de hiperandrogenismo em mulheres na pós-menarca, e a hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC) representa o distúrbio mais comum nesse grupo. A HSRC é herdada como traço autossômico recessivo e está presente em 1-5% das mulheres que se queixam de hirsutismo. Ela resulta de mutações nas enzimas necessárias para a esteroidogênese suprarrenal. A forma mais comum de HSRC é caracterizada por uma deficiência de 21-hidroxilase, com relatos de casos de ocorrências similares em pacientes com deficiências de 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase e 11 β -hidroxilase. Esses defeitos impedem a síntese de cortisol a partir do seu precursor 17 β -hidroxiprogesterona. A diminuição expectante no cortisol sérico estimula a secreção hipofise de ACTH em um esforço de normalizar os níveis de cortisol. Níveis mais elevados de ACTH estimulam a produção suprarrenal de intermediários na rota biossintética do cortisol. Consequentemente, esses intermediários não podem ser utilizados para a produção de cortisol devido aos defeitos das enzimas e são, em vez disso, desviados para as rotas biossintéticas para androgênios, com aumentos

resultantes na testosterona e na androstenediona. HSRC clássica é normalmente diagnosticada em mulheres durante o período neonatal em razão da genitália ambígua induzida por androgênio (pseudo-hermafroditismo); contudo, uma deficiência enzimática menor denominada HSRC de início na vida adulta, pode não ser reconhecida até a puberdade, quando o hirsutismo, a amenorreia e a virilização podem ocorrer. A HSRC causa hirsutismo grave se a adesão aos glicocorticoides for ruim. É importante excluir HSRC de início tardio em mulheres hirsutas que desejam engravidar. Os glicocorticoides são o tratamento de primeira escolha durante a periconcepção.

2. Distúrbios neoplásicos suprarrenais — Os tumores suprarrenais são uma causa rara de hirsutismo, embora, quando presentes, os sintomas podem ser agudos e muito graves. O principal androgênio produzido por neoplasias suprarrenais é o DHEAS, com níveis séricos geralmente > 700-800 μ g/dL. Raramente, as neoplasias suprarrenais podem secretar testosterona; quando isso ocorre, os valores de testosterona são normalmente maiores do que 200 ng/dL.

3. Síndrome de Cushing — A síndrome de Cushing e a superprodução associada de cortisol podem aumentar os níveis de androgênio e causar hirsutismo. A síndrome tem três etiologias conhecidas: (1) tumor suprarrenal, (2) produção ectópica de ACTH por um tumor não hipofisário, ou (3) produção excessiva de ACTH pela hipófise (doença de Cushing). Como os androgênios são formados a partir de intermediários na síntese do cortisol, os níveis teciduais e séricos aumentados de cortisol e de seus intermediários podem resultar em hiperandrogenismo e apresentar-se clinicamente como hirsutismo, independentemente da causa subjacente dessa síndrome.

4. Outras causas — Foi demonstrado que a hiperprolactinemia produz hirsutismo leve. Vários pesquisadores relataram níveis aumentados de DHEAS com hiperprolactinemia. Isso provavelmente resulta de estimulação suprarrenal após a prolactina se unir aos seus numerosos receptores na glândula suprarrenal. Apesar da secreção aumentada de androgênio, as manifestações clínicas são leves ou ausentes, devido aos efeitos inibitórios da prolactina sobre a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona (DHT) e seus metabólitos.

A glândula suprarrenal pode ser a fonte de produção excessiva de androgênio na ausência de uma causa identificável. A causa dessa hiperatividade suprarrenal não é clara, mas deficiências enzimáticas leves, estresse e hiperfuncionamento de toda a glândula suprarrenal foram postulados como causas prováveis.

E. Mecanismos iatrogênicos que causam hirsutismo

As fontes exógenas de androgênios também devem ser consideradas como causas possíveis de hirsutismo. Metiltestosterona, danazol e esteroides anabólicos como oxandrolona podem levar ao crescimento piloso excessivo. A 19-nortestosterona em contraceptivos orais de dose baixa causa excepcionalmente hirsutismo ou acne.

1. Hirsutismo idiopático — O hirsutismo que ocorre sem disfunção suprarrenal ou ovariana, em pacientes com ciclos menstruais normais e na ausência de qualquer fonte exógena de hormônios esteroides é denominado hirsutismo idiopático. O termo hirsutismo

idiopático é considerado um termo errôneo, uma vez que uma causa provável tenha sido elucidada. Quando níveis normais de testosterona, testosterona não ligada, DHEAS, di-hidrotestosterona e androstenediona estão presentes, a atividade aumentada da enzima 5 α -redutase parece ser o principal mecanismo de ação. Essa enzima converte a testosterona em di-hidrotestosterona mais potente no folículo piloso. Muitas pacientes com hirsutismo idiopático têm um nível elevado de 3 α -androstane-20-one glicuronídeo no plasma, um metabólito da di-hidrotestosterona, que se acredita refletir o metabolismo de androgênio periférico aumentado, que é responsável pela manifestação clínica de hirsutismo.

Em resumo, o hirsutismo pode resultar de um distúrbio ovariano, uma doença suprarrenal, uma causa iatrogênica, ou um aumento no metabolismo de androgênio periférico. Raramente, outros distúrbios endocrinológicos como hipotireoidismo ou acromegalia podem estar associados com crescimento piloso excessivo. Uma correlação clínica importante é que o hirsutismo pode ser acompanhado por infertilidade como um resultado da anormalidade subjacente. Como a infertilidade pode ser o fator que estimula a paciente a buscar cuidado médico, questões sobre uma história de hirsutismo devem ser parte de qualquer avaliação de infertilidade.

► Tratamento

A qualidade total de evidência primária da eficácia relativa dos tratamentos para hirsutismo é fraca e é baseada em pequenos estudos de curta duração que carecem de desfechos de qualidade de vida. Recentemente, contudo, revisões sistemáticas amalgamaram essa evidência e novas diretrizes estão disponíveis (Quadro 55-4). Deve ser explicado que os pelos crescem em ciclos. Assim, pode levar meses para um folículo piloso individual prosseguir pelas fases catágena, anágena e telógena.

A. Mudanças no estilo de vida

As mudanças no estilo de vida que promovem perda de peso por meio de dieta e exercício físico são úteis em pacientes obesas. A obesidade está presente em 60% das pacientes com SOP, a forma mais comum de hirsutismo e hiperandrogenismo. A perda de peso em pacientes com hiperandrogenismo, com ou sem a presença clínica de SOP, deve ser a primeira opção terapêutica, porque diminui os níveis de androgênio, aumenta SHBG e pode restaurar a ovulação. Até 7% de redução no peso corporal pode restabelecer a fertilidade, diminuir o hirsutismo e melhorar a resposta à indução da ovulação. As medidas de estilo de vida que promovem perda de peso por meio de dieta e exercício são de extrema importância, porque a obesidade tem um efeito adverso sobre o resultado de todos os tratamentos sistêmicos.

B. Clínico

1. Local — Eflornitina, um agente tópico, é um inibidor irreversível da ornitina descarboxilase, uma enzima que catalisa a etapa limitadora da velocidade para síntese de poliamina folicular, que é necessária para o crescimento piloso. O hidrocloreto de eflornitina em creme a 13,9% (Vaniqa) é aprovado em muitos países para o tratamento de pelos faciais indesejados nas mulheres.

Quadro 55-4 Tratamento do hirsutismo

Tratamentos não sistêmicos
Depilação com lâmina
Depilação com linha
Depilação com cera
Crems depilatórios
Eletrólise
Depilação a laser
Fotodepilação
Mudanças no estilo de vida
Local
Eflornitina
Tratamento sistêmico
Pílulas contraceptivas orais
Agonistas do hormônio liberador da gonadotrofina
Antagonistas do receptor androgênico
Acetato de ciproterona
Espironolactoma
Flutamida
Finasterida
Glicocorticoides
Dopamina
Medicamentos que diminuem a ação da insulina
Cimetidina
Cetoconazol

A eflornitina não remove os pelos, mas age reduzindo a velocidade de crescimento piloso.

Um grande ensaio randomizado patrocinado mostrou uma redução de 26% nos pelos faciais após 24 semanas de tratamento, com a maior parte dos benefícios atingidos em 8 semanas. Todavia, a Endocrine Society Clinical Practice Guideline contraindica o uso de terapia antiandrogênica tópica.

2. Tratamento sistêmico — O tratamento sistêmico reduz a estimulação da fase anágena de crescimento pela testosterona. Dessa forma, folículos suficientes têm que passar pela fase anágena antes de um efeito clínico ser observado. O objetivo do tratamento é encontrar a menor dose efetiva de tratamento que mantenha o benefício obtido na primeira fase do tratamento. Para todas as terapias farmacológicas para hirsutismo,

um ensaio de pelo menos 6 meses deve ser conduzido antes de fazer mudanças na dose, de mudar a medicação ou de adicionar fármacos. A supressão clínica do hirsutismo é detalhada no Quadro 55-5.

3. Pílulas contraceptivas orais — O principal condutor da secreção de androgênio ovariano é o LH, que pode ser suprimido usando-se uma pílula contraceptiva oral combinada. A eficácia dos contraceptivos orais em suprimir o hirsutismo dependerá do conteúdo de etinilestradiol (20-35 µg) e da natureza do progestogênio. As pílulas que contêm progestogênios com propriedades antiandrogênicas, como acetato de ciproterona e drospirenona, encontrados em Diana 35 e Yasmin, respectivamente, são eficazes no hirsutismo. As pílulas contendo levonorgestrel e noretisterona são mais androgênicas e podem potencialmente exacerbar o hirsutismo. Os progestogênios de terceira geração como desogestrel ou gestodeno possuem efeitos androgênicos relativamente neutros, e os contraceptivos orais que contêm esses compostos podem utilmente ser combinados com um antiandrogênio como a espironolactona. Apenas um pequeno ensaio clínico controlado randomizado comparou pílulas contraceptivas orais diferentes, e as diretrizes atuais não recomendam uma pílula específica para tratar o hirsutismo.

4. Agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina — O hirsutismo grave de origem ovariana pode, às vezes, ser tratado por análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Os análogos do GnRH inibem a secreção de gonadotrofinas a partir da glândula hipófise, inibindo, assim, a secreção de androgênios e estrogênios pelos ovários. Embora os agonistas do GnRH estimulem agudamente a produção ovariana de androgênios e estrogênios, a terapia continuada causa uma diminuição sustentada na produção de esteroide ovariano comparada com os níveis pré-tratamento. Essa supressão continua durante a terapia com agonista do GnRH. Diminuições significativas nos níveis séricos de estradiol, testosterona e androstenediona ocorrem durante o tratamento, embora os androgênios suprarrenais geralmente não sejam afetados.

Como um resultado do hipoestrogenismo associado com a terapia com GnRH em andamento, existe um risco potencial de osteoporose e de sintomas menopáusicos com a terapia de longo prazo. Contudo, o uso concomitante de terapia de reposição de estrogênio e progesterona pode neutralizar os efeitos adversos.

Quadro 55-5 Supressão de hirsutismo em relação à linha de base durante seis meses comparado com placebo

Metformina	19,1%
Finasterida	20,3%
Pílulas contraceptivas orais	27%
Tiazolidinedionas	31,5%
Combinação de acetato de ciproterona e etinilestradiol	36%
Espironolactona	38,4%
Flutamida	41,3%

Estudos mais recentes sugerem que a espironolactona também pode simular esse efeito.

A maioria dos estudos têm demonstrado grande melhora no hirsutismo com o uso de agonistas de GnRH isolados ou em combinação com contraceptivos orais em comparação com contraceptivos orais isolados; contudo, alguns estudos mostram eficácia comparável. As diretrizes da sociedade de endocrinologia contraídicam o uso de agonistas de GnRH, exceto em mulheres com formas graves de hiperandrogenemia, como hipertecose ovariana, que têm uma resposta subótima às pílulas contraceptivas orais e aos antiandrogênios.

5. Antagonistas do receptor de androgênio — Em uma proporção de mulheres, a supressão ovariana isolada pode não ser suficiente, e antiandrogênios precisarão ser adicionados. O hirsutismo importante para a paciente que permanece apesar de ≥ 6 meses de monoterapia com um contraceptivo oral justifica a terapia de combinação adicionando um antiandrogênio.

Os antiandrogênios são eficazes para tratar hirsutismo. Existem quatro antagonistas de receptor de androgênio que estão sendo usados atualmente para o tratamento de hirsutismo. Apesar da eficácia comprovada em inúmeros ensaios clínicos, nenhum desses fármacos foi aprovado pela US Food and Drug Administration para essa indicação. Além disso, eficácia similar foi relatada com todos esses fármacos. Por esta razão, o agente de escolha deve ser ditado pela resposta do indivíduo, pelos efeitos colaterais relatados e pelas contraindicações conhecidas. Todos os antiandrogênios e, particularmente, a finasterida, são potencialmente teratogênicos; portanto, alguns médicos os prescrevem apenas para mulheres que utilizam contracepção confiável.

A. ACETATO DE CIPROTERONA — Esse potente agente foi o primeiro antagonista do receptor de androgênio utilizado para tratar o hirsutismo e é amplamente prescrito na Europa para tratá-lo. Os efeitos antiandrogênicos resultam do deslocamento competitivo da di-hidrotestosterona a partir de seu receptor e da redução da atividade da 5α-redutase na pele. A atividade progestacional resulta em supressão de gonadotrofina com subsequente supressão de secreção de testosterona ovariana. A administração cíclica de 50-100 mg nos dias 1-10 do ciclo menstrual combinada com estrogênio oral nos dias 1-21 produz níveis terapêuticos. O uso mais prolongado tende a induzir amenorreia devido a suas propriedades progestogênicas. Esse método age contra o hipoestrogenismo e o sangramento irregular e previne a gravidez e as potenciais complicações teratogênicas que podem resultar. Embora efetivo em 50-75% das mulheres hirsutas, os efeitos colaterais significativos incluem diminuição da libido, depressão mental e hepatotoxicidade, que é raramente vista quando a administração cíclica é realizada. Estudos clínicos mostraram eficácia equivalente a da espironolactona, com esta mostrando menos efeitos colaterais (ver a próxima seção). Atualmente, o acetato de ciproterona não está disponível nos Estados Unidos.

B. ESPIRONOLACTONA — A espironolactona, um antagonista da aldosterona tradicionalmente usado como diurético no tratamento de hipertensão, também é utilizado para tratar hirsutismo. A revisão de Cochrane mostrou que a espironolactona pode suprimir efetivamente o hirsutismo. Ela possui propriedades antiandrogênicas e exerce seus efeitos antiandrogênicos periféricos

no folículo piloso, competindo pelos receptores androgênicos e deslocando a di-hidrotestosterona nos receptores nucleares e do citosol. Ela também diminui os níveis de testosterona inibindo as citocromo P450 monoxigenases que são necessárias para a biossíntese de androgênios em células produtoras de esteroides gonadais e suprarrenais. Os níveis séricos de SHBG, DHEAS e DHEA são inalterados pelo tratamento com espironolactona. A dosagem utilizada para tratamento de hirsutismo é entre 50 e 200 mg/dia. Os níveis séricos de androgênio irão cair após alguns dias do início do tratamento e uma resposta clínica geralmente pode ser vista dentro de 2-5 meses. Os efeitos colaterais incluem fadiga, diurese transitória, polidipsia, menorragia ou sangramento menstrual não programado, sangramento gastrintestinal e sensibilidade nas mamas, mas nenhum problema a longo prazo foi encontrado. Suas propriedades antimineralocorticoides e diuréticas raramente são proeminentes em mulheres jovens. Como a espironolactona é um antiandrogênio potente, todas as mulheres que a utilizam devem utilizar contracepção efetiva. Todavia, as mulheres que tomam espironolactona devem ser examinadas periodicamente quanto ao nível de potássio para identificar hipercalcemia.

C. FLUTAMIDA — A flutamida é um antiandrogênio não esteroide potente, altamente específico, sem atividade antigonadotrofina ou hormonal intrínseca. Embora o mecanismo de ação exato seja desconhecido, ela inibe de forma competitiva os locais receptores de androgênio no tecido-alvo. Estudos recentes sugerem que 250 mg 1-3 vezes ao dia é um tratamento altamente eficaz para o hirsutismo moderado a grave. Os efeitos colaterais incluem diminuição do apetite, amenorreia, diminuição da libido, ou pele seca. Um efeito colateral relatado raro, mas grave, é hepatotoxicidade. Como consequência, a flutamida é normalmente reservada para casos resistentes de hirsutismo, e as enzimas hepáticas devem ser verificadas regularmente em pacientes que estão tomando o fármaco. Além disso, devido aos possíveis efeitos teratogênicos, a contracepção deve ser utilizada com essa terapia. A Endocrine Society Clinical Practice Guideline contraindica a flutamida para o tratamento de hirsutismo.

D. FINASTERIDA — Se for necessário tratamento adicional, a finasterida seria uma opção sensata, porque ela tem um modo diferente de ação. A finasterida é o mais novo agente antiandrogênico utilizado para hirsutismo. Ela é um inibidor seletivo da 5 α -redutase tipo 2 que bloqueia a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona. Ela tem eficácia comprovada em até 86% das pacientes com uma taxa de melhora subjetiva de 21-45% quando 5 mg são administrados oralmente durante três meses a um ano. Os efeitos colaterais nessa dosagem são geralmente leves ou ausentes e incluem cefaleias, distúrbio gastrintestinal transitório e um aumento inexplicado na testosterona total.

6. GLICOCORTICOIDES — A dexametasona é utilizada principalmente para tratar hirsutismo em pacientes com hiperandrogenismo de origem suprarrenal. Dexametasona em dose baixa crônica, 0,5-1 mg via oral ao deitar, proporcionará supressão androgênica suprarrenal adequada. A diminuição do crescimento piloso é relatada em 16-70% das pacientes. A terapia com glicocorticoides tem caído em desuso devido aos efeitos colaterais frequentes, potencial para supressão suprarrenal e evidência de

que esses agentes são menos efetivos do que os antiandrogênios, mesmo quando há uma causa suprarrenal clara de hiperandrogenismo. Contudo, seu uso pode ser justificado em algumas pacientes, visto que dados recentes sugerem que o uso concomitante de glicocorticoides com agonistas de GnRH pode prolongar o intervalo livre de doença quando a terapia é descontinuada. Além disso, os glicocorticoides são o tratamento de escolha para diminuir os níveis de ACTH e dessa forma diminuir a formação de precursores androgênicos de cortisol para pacientes com HSRC.

7. Dopamina — A dopamina é um inibidor de ação central da secreção de prolactina e é muitas vezes usada no tratamento da hiperprolactinemia. Recentemente, foi demonstrado que os escores de hirsutismo diminuíram significativamente durante o tratamento com dopamina em mulheres hiperandrogênicas com hiperprolactinemia.

8. Fármacos que diminuem a insulina — A insulina, que age como uma cogonadotrofina e amplifica a produção de testosterona induzida por LH, é um condutor secundário da secreção de androgênio ovariano. A troglitazona, um agente sensibilizante de insulina da classe das tiazolidinedionas, resulta em uma diminuição no nível de androgênio em pacientes com síndrome do ovário policístico. Além disso, foi mostrado que a administração de 600 mg/dia resulta em melhora do hirsutismo nessa população. A Endocrine Society Clinical Practice Guideline contraindica o uso de fármacos que diminuem a insulina para o tratamento do hirsutismo.

Convenientemente, as mulheres para as quais a supressão de LH não é possível (p. ex., mulheres obesas que não devem tomar pílula contraceptiva oral devido ao risco de trombose) são frequentemente as únicas para as quais a supressão de insulina é mais efetiva. Todavia, os sensibilizantes de insulina são de uso limitado como tratamento único para hirsutismo.

9. Cimetidina — A cimetidina, um antagonista do receptor de H₂, tem propriedades antiandrogênicas fracas. Estudos recentes mostram mínimo ou nenhum efeito benéfico no hirsutismo.

10. Cetoconazol — O cetoconazol é um derivado sintético do imidazol que bloqueia a esteroidogênese suprarrenal e gonadal; ele tem sido defendido por alguns autores como um tratamento para hirsutismo. Contudo, os efeitos colaterais graves resultam em má adesão e impedem o uso a longo prazo. Seu uso deve ser evitado porque existem regimes terapêuticos mais seguros.

C. Terapia mecânica

O objetivo da terapia mecânica é limitar o novo crescimento piloso sem afetar os pelos existentes. Por essa razão, os depiladores mecânicos como *lasers*, os aparelhos de eletrólise, cremes e ceras são muitas vezes usados como terapia suplementar (Quadro 55-4). A tecnologia recente tornou esse procedimento mais rápido, mais fácil, menos doloroso e geralmente livre de quaisquer efeitos adversos graves. Muitas mulheres estarão familiarizadas com métodos de rotina de remoção de pelos como depilação com lâmina, depilação com linha, depilação com cera e uso de cremes depilatórios, e podem ser tranquilizadas de que esses métodos não exacerbam o crescimento do pelo. A eletrólise

e a depilação com *laser* ou fotodepilação também estão amplamente disponíveis. Uma revisão de 11 estudos de remoção de pelos assistida por luz e por *laser* em 444 pacientes mostrou uma redução de 50% nos pelos durante 6 meses, mas observou-se que a eficácia a longo prazo desses tratamentos não está bem estabelecida. O tratamento com *laser* é menos efetivo na pele mais escura porque é necessário um contraste entre a pele e os pigmentos do pelo, mas alguns tipos de fotodepilação podem ser benéficos para pacientes com pele mais escura.

D. Tratamento cirúrgico

Na minoria das pacientes hirsutas nas quais uma causa específica pode ser identificada, o tratamento deve ser direcionado para o distúrbio subjacente. Por exemplo, tumores ovarianos e suprarrenais devem ser removidos cirurgicamente. Além disso, as mulheres com doença de Cushing são tratadas com microcirurgia hipófise transesfenoidal. Alternativamente, quando a síndrome de Cushing é causada por um tumor suprarrenal, a adrenalectomia simples é suficiente. Por fim, a acromegalia pode ser tratada por hipofisectomia transesfenoidal. Para doença persistente, a adrenalectomia bilateral ou a irradiação hipófise é apropriada.

De forma semelhante, uma minoria de mulheres mais velhas pode não responder ao manejo clínico para hipertecose apesar da boa adesão. Para essas mulheres, a ooforectomia bilateral pode ser justificada como terapia definitiva.

Embora a ressecção em cunha do ovário tenha sido usada com sucesso para induzir a ovulação, ela não é recomendada para o tratamento de hirsutismo. Esse procedimento cirúrgico expõe as pacientes aos riscos da anestesia e da possível formação de aderências. Mais importante, esse procedimento resulta em uma diminuição apenas transitória nos níveis de androgênio e reduziu com sucesso a velocidade de crescimento piloso em apenas 16% das pacientes. A ressecção em cunha não deve ser usada como tratamento para hirsutismo.

► Prognóstico

O prognóstico para mulheres com hirsutismo, hipertricose e desenvolvimento precoce de pelos sexuais depende das condições subjacentes que levam a esses achados físicos, avaliação precoce apropriada e tratamento apropriado.

A. Acompanhamento

O sucesso do tratamento é geralmente baseado na avaliação subjetiva, e os médicos não devem contribuir com expectativas

irreais de eficácia. As expectativas da paciente devem ser discutidas, visto que até as pacientes aderentes devem esperar não mais do que 25% de redução no crescimento piloso usando tratamento sistêmico. Algumas pacientes não veem benefício e algumas são resistentes a qualquer tratamento sistêmico.

As mulheres com hirsutismo leve podem não notar muito benefício e algumas mulheres serão resistentes a todos os tratamentos. As intervenções psicológicas podem ser úteis para mulheres com resultados insatisfatórios, mas nenhum estudo avaliou a eficácia dessas intervenções especificamente para hirsutismo. As medidas de testosterona podem ser enganosas, porque os contraceptivos orais causam uma elevação na SHBG, que resulta em um aumento na concentração sanguínea de testosterona total. Não existem diretrizes específicas para monitorar tratamentos a longo prazo, mas parece lógico medir a função hepática em usuárias de acetato de ciproterona; potássio no plasma, função hepática e função renal em usuárias de espironolactona; e concentrações de vitamina B12 em usuárias de metformina (que está associada com concentrações baixas dessa vitamina).

Em conclusão, o hirsutismo é um problema comum, cujo efeito é muitas vezes subestimado. Várias opções de tratamento estão disponíveis, que — quando usadas em combinações lógicas e adaptadas ao perfil clínico do indivíduo — podem atingir bons resultados em muitos casos.

Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-362. PMID: 10950156.

Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999;341:491-497. PMID: 10441606.

Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-392. PMID: 10950157.

Ferriman DM, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol* 1961;21:1440-1447.

Goodman N, Bledsoe M, Cobin R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocrine Pract* 2001;7:120-134. PMID: 12940239.

Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol* 2008;68:800-805. PMID: 17980017.

Martin KA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1105-1120. PMID: 18252793.

Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:294-300. PMID: 18332896.

Endometriose

Susan Sarajari, MD, PhD
Kenneth N. Muse, Jr., MD
Michael D. Fox, MD

56



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Endometriose é um distúrbio no qual crescimentos anormais de tecido, que se assemelham histologicamente ao endométrio, estão presentes em locais que não a cavidade uterina.
- ▶ Embora a endometriose possa ocorrer muito raramente nas mulheres na pós-menopausa; ela é encontrada quase exclusivamente em mulheres em idade fértil.
- ▶ Todas as outras manifestações de endometriose exibem um amplo espectro de expressão.
- ▶ As lesões são geralmente encontradas nas superfícies peritoneais dos órgãos reprodutores e estruturas adjacentes da pelve, mas podem ocorrer em qualquer local do corpo (Fig. 56-1).
- ▶ O tamanho das lesões individuais varia desde lesões microscópicas até grandes massas invasivas que se desgastam dentro dos órgãos subjacentes e causam formação de aderência extensa.
- ▶ De forma semelhante, as mulheres com endometriose podem ser completamente assintomáticas ou podem ser afetadas por dor pélvica e infertilidade.

▶ Epidemiologia

Endometriose é um problema de saúde comum e importante das mulheres. Sua prevalência exata é desconhecida, porque é necessário cirurgia para seu diagnóstico, mas estima-se que esteja presente em 6-10% das mulheres na idade reprodutiva e em 25-35% das mulheres inférteis. Ela é vista em 1-2% das mulheres que se submetem à esterilização ou à reversão da esterilização, em 10% das cirurgias de histerectomia, em 16-31% das laparoscopias e em 53% das adolescentes com dor pélvica grave o suficiente para indicar avaliação cirúrgica. A endometriose é o diagnóstico ginecológico único mais comum responsável pela hospitalização de mulheres com idade entre 15 e 44 anos, sendo encontrada em mais de 6% das pacientes.

Cramer DW. Epidemiology of endometriosis. In: Wilson EA (ed): *Endometriosis*. New York, NY: Alan R. Liss; 1987, p.5.

Gruppos Italiano per lo Studio Dell'Endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994;9:1158-1162. PMID: 7962393.

Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993;328:1759-1769. PMID: 8110213.

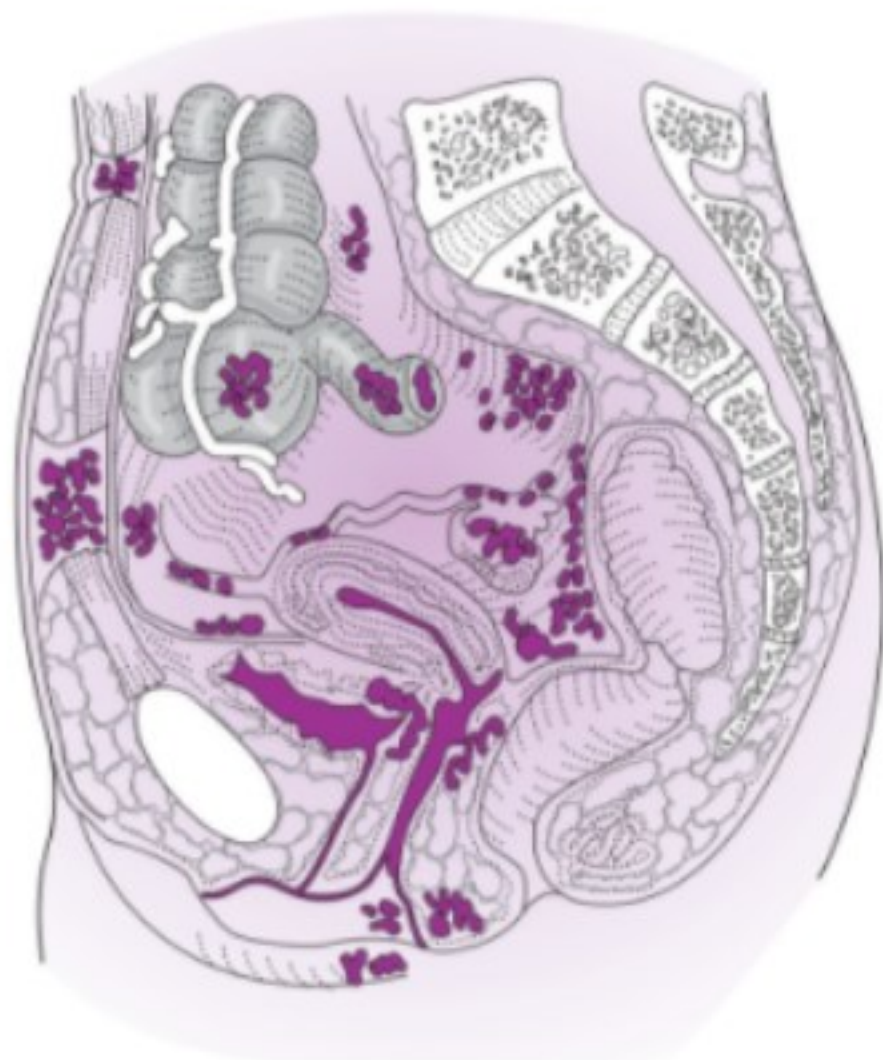
Wheeler JM. Epidemiology and prevalence of endometriosis. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1992;3:545.

Zhao SZ, Wong JM, Davis MB, et al. The cost of inpatient endometriosis treatment: an analysis based on the Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample. *Am J Manag Care* 1998;4:1127-1134. PMID: 10182888.

▶ Patogênese

A causa de endometriose é complexa e as principais teorias incluem menstruação retrógrada com transporte de células endometriais, metaplasia de epitélio celômico, propagação hematogênica ou linfática e transplante direto de células endometriais. Uma combinação dessas teorias provavelmente é a responsável.

A teoria de menstruação retrógrada foi proposta durante os anos 1920. Foi postulado que a endometriose ocorria porque fragmentos viáveis de endométrio eram espalhados no momento da menstruação e atravessavam as tubas uterinas. Uma vez na cavidade pélvica, o tecido ficava implantado nas superfícies peritoneais e crescia nas lesões endometrióticas. Observações subsequentes confirmaram que algum grau de menstruação retrógrada ocorre normalmente em mulheres com tubas permeáveis, que obstruções do trato de escoamento (estenose cervical, septos vaginais transversos) aumentam a incidência de endometriose e que a deposição intencional de endométrio no peritônio pode iniciar endometriose. Além disso, o risco de desenvolver a doença é mais alto em mulheres com fluxo menstrual prolongado e naquelas com durações de ciclos menstruais mais curtos (mais menstruações por ano). Essa teoria é simples, atraente e explica facilmente por que a endometriose é mais comumente encontrada nas superfícies peritoneais dos ovários, fundo de saco e bexiga e por que as



▲ **Figura 56-1** Locais comuns de implantes endometriais (endometriose). (Reproduzida, com permissão, de Way LW (ed). *Current Surgical Diagnosis & Treatment*. 7th ed. Los Altos, CA. Lange; 1985.)

lesões podem se desenvolver em episiotomias e outras incisões. Contudo, ela não explica por que nem todas as mulheres desenvolvem endometriose, nem explica os casos raros de endometriose no pulmão, no cérebro ou em outros tecidos moles ou em pacientes que não menstruam (mulheres com síndrome de Turner ou com ausência de útero).

Há evidência de que uma alteração na imunidade humoral e mediada por célula desempenha um papel na patogênese de endometriose. A atividade das células exterminadoras naturais (*natural killer cells*) pode estar reduzida, e a imunidade celular deficiente pode causar uma incapacidade em reconhecer o tecido endometrial em locais anormais. A endometriose pode ocorrer quando a deficiência na imunidade celular permite que o tecido menstrual se implante e cresça no peritônio.

Influências genéticas no desenvolvimento de endometriose também foram descritas. Estudos descobriram que 7-9% das familiares de primeiro grau do sexo feminino das pacientes com endometriose são diagnosticadas com a doença — significativamente maior do que a taxa de controles de 1-2%. Investigação adicional revelou um possível papel para o alelo HLA-B7. A expressão de HLA-B7 mostrou inibir a atividade citotóxica de linfócitos T do tipo exterminadores naturais, sugerindo que o crescimento de células endometriais ectópicas pode estar sob controle genético.

Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1997;38:400-412. PMID: 9412723.

Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR, Vandeputte M. Immunosuppressive activity of peritoneal fluid in women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1993;82:206-212. PMID: 8336865.

Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: Its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:1-14. PMID: 8513924.

Schenken RS. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of endometriosis. Up To Date 2005.

Semino C, Semino A, Pietra G, et al. Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cells in the genetic control of endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:909-916. PMID: 7589633.

► Patologia

A aparência macroscópica da endometriose na operação é normalmente muito característica e, para um cirurgião experiente, é suficiente para o diagnóstico. Os implantes menores (e presumivelmente mais precoces) são lesões vermelhas e petequiais na superfície peritoneal. Com o crescimento adicional, detritos do tipo menstrual se acumulam dentro da lesão, dando a ela uma aparência cística, marrom-escuro, azul-escuro ou preta. A superfície peritoneal adjacente torna-se espessada e cicatrizada. Esses implantes tipo “chamuscado de pólvora” geralmente atingem um tamanho de 5-10 mm de diâmetro. Com a progressão da doença, o número e o tamanho das lesões aumentam, e aderências extensas podem se desenvolver. Quando presentes nos ovários, os cistos podem aumentar para vários centímetros de tamanho e são chamados de **endometriomas**, ou “cistos chocolate”. A doença grave pode corroer os tecidos subjacentes e distorcer os órgãos remanescentes com aderências extensas. Além dessas apresentações tradicionais, as lesões de endometriose podem ter uma variedade de aparências não clássicas: vesículas claras, manchas ou nódulos brancos ou amarelos, pregas circulares de peritônio (“bolsos”) e peritônio visualmente normal (lesões tão pequenas que só podem ser detectadas microscopicamente).

A distribuição das lesões também exibe um padrão característico. Lesões solitárias são possíveis, mas implantes múltiplos são a regra. O local mais comum da doença é o ovário (aproximadamente metade dos casos), seguido pelo fundo de saco uterino, ligamento largo posterior, ligamentos uterossacrais, útero, tubas uterinas, colo sigmoide, apêndice e ligamentos redondos. Os implantes podem ocorrer sobre o intestino, a bexiga e os ureteres; raramente, podem corroer o tecido subjacente e acarretar sangue nas fezes ou na urina, ou suas aderências associadas podem resultar em estreitamento e obstrução desses órgãos. Os implantes podem ocorrer profundamente no tecido, especialmente na cérvice, no fórnice vaginal posterior, ou dentro de feridas contaminadas por tecido endometrial. Muito raramente, a endometriose é encontrada distante da pelve, em locais como pulmão, cérebro e rim. Os implantes pleurais estão associados com pneumotórax direito recorrente no momento das menstruações, chamado de **pneumotórax catamenial**. De forma semelhante, as lesões no sistema nervoso central podem causar convulsões catameniais.

American College of Obstetricians and Gynecologists: Endometriosis. ACOG Technical Bulletin No. 114. Washington, DC: ACOG; July 2010.

Coxhead D, Thomas EJ. Familial inheritance of endometriosis in a British population: A case control study. *J Obstet Gynaecol* 1993;13:42.



▲ **Figura 56-2** Aparência histológica da endometriose. **Esquerda:** Endometriose do ovário. **Direita:** Endometriose da cérvice.

O achado microscópico de que essas lesões são compostas de tecidos que histologicamente se assemelham às glândulas endometriais e ao estroma confere à endometriose seu nome (Fig. 56-2). A aparência endometrial normal é mais bem observada em lesões pequenas, precoces; com o avanço da doença, há formação de cistos e fibrose, a parede do implante é revestida por uma monocamada de células, caso exista. O sangue está presente dentro do cisto e macrófagos cheios de hemossiderina são encontrados na parede do cisto.

Bergqvist A, Ferno M. Estrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: Comparison according to localization and recurrence. *Fertil Steril* 1993;60:63-68. PMID: 8513960.

Murphy AA, Green WR, Bobbie D, dela Cruz ZC, Rock JA. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986;46:522-524. PMID: 3743803.

Schenken RS. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of endometriosis. Up To Date 2005.

► Fisiopatologia

A superprodução de prostaglandinas por um aumento na atividade de ciclooxigenase 2, bem como a superprodução de

estrogênio por aumento da atividade da aromatase são consideradas fatores-chave no desenvolvimento da endometriose. A resistência à progesterona também é vista, o que enfraquece o efeito antiestrogênico da progesterona. Isso pode levar a uma resposta inflamatória crônica, e as citocinas inflamatórias mais comumente encontradas são a interleucina 1,6 e 8 e o fator de necrose tumoral α .

Acredita-se que a dor pélvica geralmente ocorra no período pré-menstrual em pacientes com endometriose. Em razão disso, imagina-se que a dor da endometriose seja devido à estimulação de estrogênio e de progesterona durante o ciclo menstrual; o tecido do implante é estimulado para crescer da mesma forma que o endométrio. Os implantes aumentam e podem sofrer mudança secretora e sangramento; contudo, os tecidos fibróticos que circundam os implantes evitam a expansão e o escape de líquido hemorrágico que ocorre no útero. Com ciclos subsequentes, esse processo se repete. A dor é produzida por pressão e inflamação dentro e ao redor da lesão, por tração nas aderências associadas com as lesões, pelo número de implantes e sua proximidade com os nervos e outras estruturas sensíveis e pelo efeito de massa das lesões grandes. Embora essa sequência de eventos explique por que a dor pélvica pré-menstrual pode ocorrer na endometriose, ela é incompleta, porque muitas pacientes com endometriose extensa não têm dor. É uma observação comum que a ocorrência e a gravidade

da dor a partir da endometriose tenham pouca relação com a quantidade e a distribuição da doença. A dor grave em pacientes com endometriose está associada com lesões profundamente infiltrantes, e considera-se que o grau de dor talvez seja determinado pela profundidade da invasão.

A relação entre endometriose e infertilidade tem sido investigada mais extensamente. Endometriose moderada e grave está associada com aderências pélvicas que distorcem a anatomia pélvica, evitam a aposição tubo-ovariana normal e revestem o ovário. Os implantes podem destruir o tecido ovariano e tubário, embora a oclusão das tubas uterinas seja rara.

Não é difícil entender como a doença avançada pode resultar em infertilidade, mas endometriose mínima ou leve, na qual a anatomia pélvica é inteiramente normal, exceto por algumas lesões da superfície peritoneal, também pode causar infertilidade. O mecanismo pelo qual isso ocorre é desconhecido. Várias teorias foram propostas para explicar esse fenômeno.

Vários pesquisadores examinaram anormalidades do líquido peritoneal. O líquido peritoneal é um ultrafiltrado de plasma, com < 5 mL normalmente presente na pelve. Após a ovulação, ocorre uma elevação transitória para aproximadamente 20 mL. O volume de líquido peritoneal e as concentrações de vários hormônios e de outras substâncias nele afetam os processos de ovulação, aspiração de oócitos, função tubária e função do espermatozoide.

Um marcador de reserva ovariana, o hormônio antimülleriano, também foi encontrado diminuído no estágio inicial da endometriose.

Switchenko AC, Kauffman RS, Becker A. Are there endometrial antibodies in sera of women with endometriosis? *Fertil Steril* 1991;56:235-241. PMID: 2070852.

Syrop CH, Halme J. Peritoneal fluid environment and infertility. *Fertil Steril* 1987;48:1-9. PMID: 3109960.

Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;65:299-304.

► Fatores de risco

Os fatores de risco para endometriose incluem história familiar, menarca precoce, longa duração do fluxo menstrual, sangramento importante durante a menstruação e ciclos mais curtos. Exercícios regulares por mais de 4 h/semana, paridade mais alta e duração maior da lactação foram associados com um risco diminuído de endometriose.

Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:11-22; discussion 34-6, 396. PMID: 11949940.

Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004;104:965-974. PMID: 15516386.

Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D, Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol* 1997;7:267-741. PMID: 9177109.

Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426-431. PMID: 11821289.

Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268-279. PMID: 19144942.

Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-765. PMID: 2010001.

Lemos NA, Arbo E, Scalco R, Weller E, Rosa V, Cunha-Filho JS. Decreased antimüllerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89:1064-1068. PMID: 17624337.

Mansour G, Aziz N, Sharma R, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. *Fertil Steril* 2009;92:61-67. PMID: 19409553.

Pittaway DE, Ellington CP, Klimek M. Preclinical abortions and endometriosis. *Fertil Steril* 1988;49:221-223. PMID: 2448170.

Rodriguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, Benito JA. Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988;50:522-524. PMID: 3410104.

Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984;6:33-36. PMID: 6476182.

Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril* 2005;83:1665-1673. PMID: 15950634.

► Prevenção

A prevenção da endometriose atualmente não é possível. Tradicionalmente, as mulheres com familiares afetadas por endometriose — ou nas quais o diagnóstico foi feito recentemente — são aconselhadas a não adiar a gravidez. Os méritos desse conselho não foram provados. Uma compreensão mais minuciosa da fisiopatologia da endometriose é necessária antes que estratégias preventivas possam ser planejadas.

► Achados clínicos

A endometriose é comum entre mulheres em idade fértil e sua prevalência aumenta para 30-40% entre mulheres inférteis. Os achados clínicos variam muito dependendo do número, do tamanho e da extensão das lesões e da população de pacientes que está sendo estudada.

O diagnóstico de endometriose é muitas vezes fortemente suspeitado a partir da história inicial da paciente. Infertilidade, dismenorreia e dispareunia são as queixas principais. Muitas pacientes se queixam de dor pélvica constante ou de uma dor na região sacral baixa que ocorre na fase pré-menstrual e diminui após a menstruação iniciar. A dispareunia frequentemente está presente, particularmente com a penetração profunda. As lesões que envolvem o trato urinário ou o intestino podem resultar em sangue na urina ou nas fezes no intervalo perimenstrual. Os implantes sobre ou próximo as superfícies externas da cérvix, vagina, vulva, reto, ou uretra podem causar dor ou

sangramento com a defecação, a micção ou a relação sexual em qualquer momento do ciclo menstrual. As aderências por endometriose podem causar desconforto em qualquer momento durante o ciclo, e uma sensação de pressão pélvica pode resultar se grandes massas estiverem presentes. *Spotting* pré-menstrual pode ocorrer e está mais provavelmente associado com endometriose do que com inadequação da fase lútea. Deve-se enfatizar, contudo, que muitas pacientes não apresentam sintomas, ou possuem infertilidade como seu único sintoma, e que a extensão da doença muitas vezes tem pouca correlação com a gravidade dos sintomas.

O exame físico também pode ser útil em discernir se a endometriose está presente. Classicamente, o exame pélvico revela nódulos sensíveis no fórnice vaginal posterior e dor à mobilização do útero. O útero pode estar fixo e retrovertido devido a aderências de fundo de saco, e massas anexiais sensíveis podem ser sentidas devido à presença de endometriomas. A inspeção cuidadosa pode revelar implantes em feridas cicatrizadas, especialmente incisões de episiotomia e de cesariana, no fundo de saco vaginal ou na cérvix. A biópsia pode ser necessária para provar que as lesões são devido à endometriose. Contudo, muitas pacientes não têm achados anormais no exame físico.

Para a vasta maioria das pacientes, a endometriose é incluída no diagnóstico diferencial de infertilidade ou de dor pélvica. A endometriose deve ser suspeitada em qualquer paciente em idade fértil que se queixa de dor ou de infertilidade. Quando se imagina que a dor pélvica é devido à endometriose, pode-se fornecer tratamento clínico, mas o diagnóstico específico de endometriose não deve ser feito, a menos que documentado por visualização direta. O diagnóstico final de endometriose só pode ser feito por laparoscopia ou laparotomia, por observação direta dos implantes. Ocasionalmente, um endometrioma isolado é removido e o diagnóstico deve ser feito histologicamente pela demonstração de glândulas “endometriais” e estroma ou de macrófagos cheios de hemossiderina na parede do cisto.

Exceto para circunstâncias especiais, como urografia ou sigmoidoscopia para suspeita de envolvimento intestinal ou urinário, estudos diagnósticos ancilares (ultrassonografia, raio X, tomografia computadorizada) são de pouca ajuda no diagnóstico. O CA-125 está frequentemente elevado em mulheres com endometriose; contudo, foi mostrado que esse marcador está elevado em muitas outras doenças pélvicas e portanto tem pouca especificidade no diagnóstico de endometriose. Contudo, um CA-125 elevado que retorna aos níveis normais após tratamento clínico ou cirúrgico pode ser útil na avaliação de recorrências.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Endometriosis. ACOG Technical Bulletin No. 114. Washington, DC: ACOG; July 2010.

Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:719-726.

Vlahos N, Fortner KB. Emerging issues in endometriosis. *Postgrad Obstet Gynecol* 2005;25:1-9.

► Diagnóstico diferencial

As apresentações variadas da endometriose ordenam que ela seja considerada no diagnóstico diferencial de quase toda doença pélvica. Em particular, a dor, a infertilidade e as aderências associadas com endometriose devem ser distinguidas de sintomas similares que acompanham a doença inflamatória pélvica e os tumores pélvicos. Em geral, isso irá requerer avaliação cirúrgica. Nunca se deve presumir que uma paciente com uma massa anexial persistente > 5 cm tenha um endometrioma, mesmo se a endometriose foi diagnosticada previamente. Essas massas requerem diagnóstico cirúrgico.

► Complicações

Complicações verdadeiras de endometriose são poucas. Implantes sobre o intestino ou os ureteres podem causar obstrução e prejuízo silencioso à função renal. A natureza erosiva das lesões na doença agressiva avançada pode causar uma miríade de sintomas, dependendo do tecido danificado. Os endometriomas podem causar torção ovariana ou podem romper e derramar seus conteúdos irritantes na cavidade peritoneal, resultando em uma peritonite química. A excisão da endometriose que causa convulsões catameniais ou pneumotórax pode ser necessária.

Schorlemmer GR, Battaglini JW. Pneumothorax in menstruating females. *Contemp Surg* 1982;20:53.

Zwas FR, Lyon DT. Endometriosis: An important condition in clinical gastroenterology. *Dig Dis Sci* 1991;36:353-364. PMID: 1995273.

► Classificação

Vários esquemas de classificação para ajudar a descrever a localização anatômica e a gravidade da endometriose durante a cirurgia foram criados. Embora nenhum seja inteiramente satisfatório, os sistemas de classificação são úteis para relatar achados operatórios e para comparar os resultados de vários protocolos de tratamento. A classificação revisada da American Fertility Society é o sistema mais comumente usado e é fornecido no Quadro 56-1 e na Figura 56-3. Deve ser observado que esse sistema não se correlaciona bem com os sintomas de dor, dispareunia, ou infertilidade, mas é principalmente projetado para registro uniforme dos achados operatórios.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Endometriosis. ACOG Technical Bulletin No. 114. Washington, DC: ACOG; July 2010.

► Tratamento

As opções de tratamento são ditadas pelo desejo da paciente acerca da fertilidade futura, seus sintomas, o estágio de sua doença e, em algum grau, pela sua idade. Deve ser enfatizado que o tratamento para endometriose requer inspeção cirúrgica das lesões para diagnóstico e estadiamento corretos e para se certificar de que os sintomas da paciente são atribuídos apenas à endometriose.

Quadro 56-1 Classificação revisada de endometriose da American Society for Reproductive Medicine

	Endometriose	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
Peritônio	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
Ovário	Superficial direita	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	Superficial esquerda	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	Obliteração do fundo de saco posterior	Parcial 4	Completa 40	
	Aderências	< 1/3 de fechamento	1/3-2/3 de fechamento	> 2/3 de fechamento
Ovário	Fina direita	1	2	4
	Densa	4	8	16
	Fina esquerda	1	2	4
	Densa	4	8	16
Tuba	Fina direita	1	2	4
	Densa	4 ¹	8 ¹	16
	Fina esquerda	1	2	4
	Densa	4 ¹	8 ¹	16

¹ Se a extremidade fimbriada da trompa de Falópio estiver completamente envolvida, troque a indicação do ponto para 16. Estadiamento: Estágio I (mínima): 1-5; estágio II (leve): 6-15; estágio III (moderada): 16-40; estágio IV (grave): > 40. (Reproduzida, com permissão, da American Society for Reproductive Medicine. Revised ASRM classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67:819.)

A. Manejo expectante

Em pacientes assintomáticas, aquelas com desconforto leve ou em mulheres inférteis com endometriose mínima ou leve, o manejo expectante pode ser apropriado. Embora a endometriose geralmente seja sentida como uma doença progressiva, não há evidência de que tratar uma paciente assintomática irá prevenir ou melhorar o início dos sintomas posteriormente. Muitos relatos descobriram que o manejo expectante de mulheres inférteis com endometriose mínima ou leve é tão bem-sucedido quanto os tratamentos clínicos ou cirúrgicos.

B. Terapia analgésica

Os tratamentos analgésicos incluem agentes anti-inflamatórios não esteroides e fármacos inibidores da síntese da prostaglandina. Esses fármacos são o tratamento único apropriado para endometriose quando a paciente tem dor pré-menstrual leve por endometriose mínima, não tem anormalidades no exame pélvico e não deseja fertilidade imediata.

C. Terapia hormonal







O objetivo do tratamento com terapia hormonal é interromper os ciclos de estimulação e sangramento do tecido endometriótico. Isso pode ser obtido com vários agentes.

1. Anticoncepcionais orais (ACOs) — Os ACOs são uma boa escolha para pacientes com sintomas mínimos ou leves. Em geral, os produtos monofásicos são utilizados, os quais são prescritos de forma cíclica ou contínua por 6-12 meses. A exposição contínua às pílulas contraceptivas orais combinadas resulta em mudanças decíduais nas glândulas endometriais. O uso contínuo de ACOs mostrou ser efetivo em diminuir a dismenorreia e também pode retardar a progressão da endometriose.

2. Progestogênios — Esses agentes trabalham por meio de um mecanismo similar ao dos ACOs, causando decidualização no tecido endometriótico. O acetato de medroxiprogesterona oral pode ser prescrito como uma dose diária de 10-30 mg. Um esquema alternativo é o acetato de noretindrona 5 mg por dia ou acetato de megestrol prescrito como uma dose de 40 mg por dia. O acetato de medroxiprogesterona de depósito, 150 mg, administrado intramuscularmente também pode ser fornecido como uma injeção única a cada três meses.

O dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel também mostrou alívio na dor pélvica e dismenorreia. Oitenta por cento das mulheres tratadas com progestogênios possuem um alívio parcial ou completo da dor.

3. Danazol — O danazol é um derivado da 19-nortestosterona com efeitos tipo progestogênio. O danazol age por meio de

ESTÁGIO I (MÍNIMO)			ESTÁGIO II (LEVE)			ESTÁGIO III (MODERADO)		
								
PERITÔNIO			PERITÔNIO			PERITÔNIO		
Endométrio superficial	-	1-3 cm -2	Endométrio profundo	-	> 3 cm -6	Endométrio profundo	-	> 3 cm -6
OVÁRIO D.			OVÁRIO D.			FUNDO DE SACO		
Endométrio superficial	-	< 1 cm -1	Endométrio superficial	-	< 1 cm -1	Obliteração parcial		-4
Aderências finas	-	< 1/3 -1	Aderências finas	-	< 1/3 -1	OVÁRIO E.		
TOTAL DE PONTOS		4	OVÁRIO E.			Endométrio profundo	-	1-3 cm -16
			Endométrio superficial	-	< 1 cm -1	TOTAL DE PONTOS		26
			TOTAL DE PONTOS		9			
ESTÁGIO III (MODERADO)			ESTÁGIO IV (GRAVE)			ESTÁGIO IV (GRAVE)		
								
PERITÔNIO			PERITÔNIO			PERITÔNIO		
Endométrio superficial	-	> 3 cm -4	Endométrio superficial	-	> 3 cm -4	Endométrio profundo	-	> 3 cm -6
TUBA D.			OVÁRIO E.			FUNDO DE SACO		
Aderências finas	-	< 1/3 -1	Endométrio profundo	-	1-3 cm -32**	Obliteração completa		-40
OVÁRIO D.			Aderências densas	-	< 1/3 -8**	OVÁRIO D.		
Aderências finas	-	< 1/3 -1	Tuba E.			Endométrio profundo	-	1-3 cm -16
Tuba E.			Aderências densas	-	< 1/3 -8**	Aderências densas	-	< 1/3 -4
Aderências densas	-	< 1/3 -16*	TOTAL DE PONTOS		52	Tuba E.		
OVÁRIO E.						Aderências densas	-	> 2/3 -16
Endométrio profundo	-	< 1 cm -4				OVÁRIO E.		
Aderências densas	-	< 1/3 -4				Endométrio profundo	-	1-3 cm -16
TOTAL DE PONTOS		30				Aderências densas	-	> 2/3 -16
						TOTAL DE PONTOS		114

*A determinação de pontos mudou para 16

**A determinação de pontos duplicou

▲ **Figura 56-3** Estadiamento da endometriose. A determinação do estágio ou do grau de envolvimento endometrial é baseada em um sistema de pontos ponderados (ver Quadro 56-1 para valores dos pontos). A distribuição dos pontos foi arbitrariamente determinada e pode requerer revisão adicional ou refinamento à medida que o conhecimento da doença aumenta. Para assegurar avaliação completa, estimula-se a inspeção da pelve no sentido horário e anti-horário. O número, o tamanho e a localização dos implantes endometriais, placas, endometriomas e/ou aderências são observados. Por exemplo, a cinco implantes superficiais separados de 0,5 cm no peritônio (2,5 cm total) seriam atribuídos 2 pontos. (A superfície do útero deve ser considerada peritônio.) A gravidade da endometriose ou das aderências deve ser determinada pelo escore mais alto apenas para peritônio, ovário, tuba uterina, ou fundo de saco. Por exemplo, um implante superficial de 4 cm e um implante profundo de 2 cm do peritônio devem receber um escore de 6 (não 8). Um endometrioma profundo de 4 cm do ovário associado com mais de 3 cm de doença superficial deve ter o escore 20 (não 24). Em pacientes com apenas um conjunto de anexos, os pontos aplicados à doença da tuba e do ovário remanescentes devem ser multiplicados por 2. Os pontos determinados podem ser marcados e totalizados. A agregação de pontos indica o estágio da doença (mínimo, leve, moderado, ou grave). A presença de endometriose do intestino, do trato urinário, da trompa de Falópio, da vagina, da cérvix, da pele e assim por diante deve ser documentada como "endometriose adicional". Outras patologias, como oclusão tubária, leiomiomas, anomalias uterinas e assim por diante, devem ser documentadas como "patologia adicional". Toda patologia deve ser descrita da maneira mais específica possível no desenho dos órgãos pélvicos, e os meios de observação (laparoscopia ou laparotomia) devem ser registrados. (Reproduzida, com permissão, de American Society for Reproductive Medicine. Revised ASRM classification for endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:820.)

vários mecanismos para tratar a endometriose. Ele age no nível hipotalâmico para inibir a liberação de gonadotrofinas, inibindo o pico no meio do ciclo de hormônio luteinizante e de hormônio folículo-estimulante. O danazol também inibe enzimas esteroidogênicas no ovário, que são responsáveis pela produção de estrogênio. Como resultado, um ambiente hipoestrogênico é criado. Isso, além dos efeitos androgênicos do danazol, previne o crescimento de tecido endometriótico.

A dosagem de danazol é 400 a 800 mg/dia em doses divididas por seis meses. Os efeitos colaterais do danazol incluem acne, pele oleosa, engrossamento da voz, ganho de peso, edema e alterações adversas na lipoproteína plasmática. A maioria das mudanças é reversível ao término da terapia, mas algumas (como voz grossa) podem não ser.

O alívio da dor é atingido em até 90% das pacientes que tomam danazol.

4. Agonistas do GnRH — Os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) são análogos do hormônio GnRH 10-aminoácido peptídeo. Com a administração contínua de análogos de GnRH, ocorre supressão da secreção de gonadotrofinas, resultando em eliminação da esteroidogênese ovariana e supressão de implantes endometriais. A dor relacionada à endometriose é aliviada na maioria dos casos pelo segundo ou terceiro mês de terapia. Os agonistas do GnRH podem ser administrados intramuscularmente como acetato de leuprolida 3,75 mg uma vez ao mês; intranasalmente como nafarelina 400 a 800 µg por dia, ou subcutaneamente como goserelina 3,6 mg uma vez ao mês.

O uso desses agentes é geralmente limitado a seis meses em razão dos efeitos adversos associados com o estado hipoestrogênico, particularmente perda de densidade mineral óssea. Outros efeitos colaterais incluem sintomas vasomotores, secura vaginal e alterações de humor.

Muitos efeitos colaterais podem ser minimizados se for fornecida terapia *add-back* além dos agonistas de GnRH no tratamento de endometriose. A adição de 2,5 mg de noretindrona ou de 0,625 mg de estrogênios conjugados com 5 mg/dia de acetato de medroxiprogesterona parece fornecer alívio dos sintomas vasomotores e diminuir a perda de densidade mineral óssea em um período de tratamento de seis meses. A adição de 5 mg de acetato de noretindrona isolado ou em conjunto com estrogênio equino conjugado de baixa dose parece eliminar a perda de densidade mineral óssea efetivamente, também. Adicionar bisfosfonatos, hormônio da paratireoide ou calcitonina também pode minimizar a perda óssea.

5. Inibidores da aromatase — Anastrozol (1 mg diariamente) e letrozol (2,5 mg diariamente) são os inibidores de aromatase mais comumente usados. Eles agem inibindo a enzima aromatase, que funciona na conversão de androgênios em estrogênios. Eles podem ser utilizados como um tratamento adjuvante combinado com outros agentes como os análogos do GnRH.

6. Tratamento cirúrgico — Nas mulheres que querem preservar a fertilidade, que possuem doença grave, ou que possuem aderências, o tratamento cirúrgico conservador é o tratamento de escolha. Essa cirurgia tenta remover ou destruir todo tecido endometriótico, remover todas as aderências e restaurar a anatomia pélvica para a melhor condição possível. A cirurgia conservadora tem sido realizada tradicionalmente na laparotomia, mas uma abordagem laparoscópica está associada com uma estadia hospitalar mais

curta e menos morbidade e é mais custo-efetiva. Isso é particularmente verdadeiro na prática contemporânea, em que essa terapia é geralmente realizada no momento da laparoscopia diagnóstica inicial. Taxas de gravidez relatadas após a cirurgia conservadora são inversamente proporcionais à gravidade da doença e variam muito. Ao aconselhar as pacientes, taxas aproximadas de gravidez de 75% para doença leve, 50-60% para doença moderada e 30-40% para doença grave devem ser citadas; contudo, a individualização da terapia é enfatizada.

Neurectomia pré-sacral para aliviar a dor deve ser realizada apenas em casos selecionados, como mulheres com endometriose recorrente, dismenorreia incapacitante grave, ou doença que não respondeu ao tratamento inicial, visto que a eficácia do tratamento é controversa.

Se a paciente não deseja engravidar no futuro e tem doença ou sintomas graves, a cirurgia definitiva é apropriada e muitas vezes ocorre a cura. Isso requer histerectomia abdominal total, salpingo-ooforectomia bilateral e excisão de aderências ou implantes remanescentes. Se a endometriose permanecer após excisão, a terapia medicamentosa pós-operatória pode ser indicada. Depois disso, ou depois de excisão completa, a terapia de reposição hormonal é indicada. A terapia com estrogênio e progesterona pode ser usada sem reativar a endometriose, mas a individualização da terapia é necessária.

7. Reprodução assistida — Mulheres inférteis com endometriose que são mais velhas, ou que não tiveram sucesso em outros tratamentos para infertilidade, podem se submeter à reprodução assistida, como indução da ovulação com inseminação intrauterina ou fertilização *in vitro* (FIV). Contudo, descobriu-se que as mulheres com endometriose que se submetem a FIV têm taxas de gravidez, taxas de fertilização, taxas de implantação, número médio de oócitos recuperados e concentrações de pico de estradiol significativamente menores quando comparadas com mulheres com infertilidade por fator tubário. A necessidade de tratar as mulheres cirúrgica ou clinicamente antes de iniciar um ciclo de FIV permanece incerta.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Endometriosis. ACOG Technical Bulletin No. 114. Washington, DC: ACOG; July 2010.

Barbieri RL. Hormonal treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:740-745. PMID: 1536260.

Barbieri RL, Ryan KJ. Danazol: Endocrine pharmacology and therapeutic applications. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:453-463. PMID: 7025640.

Cook AS, Rock JA. The role of laparoscopy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1991;55:663-680. PMID: 1826275.

Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: A randomized placebo-controlled, double-blind study. *Fertil Steril* 1990;54:419-427. PMID: 2118858.

Krasnow JS, Berga SL. Endometriosis and gamete intrafallopian transfer. *Assisted Reprod Rev* 1993;3:3:121.

Luciano AA, Turksoy RN, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72:323-327. PMID: 2970029.

Maouris P. Asymptomatic mild endometriosis in infertile women: The case for expectant management. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:548-551. PMID: 1832214.

Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217-222. PMID: 9227926.

Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, p. 1063.

Schenken RS. Classification and treatment of endometriosis. Up To Date 2005.

Surrey ES, Add-Back Consensus Working Group. Add-back therapy and gonadotropin hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? *Fertil Steril* 1999;71:420-424. PMID: 10065775.

Surrey ES, Gambone JC, Lu JK, Judd HL. The effects of combining norethindrone with a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53:620-626. PMID: 2108056.

Vlahos N, Fortner KB. Emerging issues in endometriosis. *Postgrad Obstet Gynecol* 2005;25:1-9.

Yates M, Vlahos N. Endometriosis and in vitro fertilization. *Postgrad Obstet Gynecol* 2003;23.

► Prognóstico

O aconselhamento apropriado de pacientes com endometriose requer atenção a vários aspectos da doença. De importância primária

é o estadiamento operatório inicial da doença para obter informação adequada na qual basear as futuras decisões sobre o tratamento. Os sintomas da paciente e o desejo de engravidar ditam o tratamento apropriado. As pacientes, na maioria, podem ser informadas de que serão capazes de obter alívio significativo da dor pélvica e que o tratamento irá ajudá-las a atingir a gravidez.

As preocupações de longo prazo devem ser mais cuidadosas, visto que todas as terapias atuais oferecem alívio, mas não a cura. Mesmo após a cirurgia definitiva, a endometriose pode recorrer, mas o risco é muito baixo (aproximadamente 3%). O risco de recorrência não é significativamente aumentado por terapia de reposição de estrogênio. Após a cirurgia conservadora, as taxas de recorrência relatadas variam muito, mas normalmente excedem 10% em três anos e 35% em cinco anos. A gravidez retarda, mas não impede a recorrência. As taxas de recorrência após tratamento clínico também variam e são similares ou mais altas do que aquelas relatadas após o tratamento cirúrgico.

Embora muitas pacientes tenham a preocupação de que a endometriose irá progredir inexoravelmente, a experiência tem sido de que a cirurgia conservadora evita a necessidade de histerectomia na grande maioria dos casos. O curso da endometriose em qualquer paciente é impossível de prever atualmente e as futuras opções de tratamento devem melhorar muito o que pode ser oferecido agora.

57

Tecnologias de reprodução assistida: fertilização *in vitro* e técnicas relacionadas

Konstantinos G. Michalakis, MD, PhD
Alan H. DeCherney, MD
Alan S. Penzias, MD

A fertilização *in vitro* (FIV) é um processo pelo qual os oócitos são fertilizados *in vitro*, isto é, pelo esperma fora do útero. A FIV é o principal tratamento na infertilidade quando outros métodos de tecnologia de reprodução assistida falharam. As tecnologias de reprodução assistida (TRA) incluem técnicas múltiplas que permitem a manipulação dos gametas fora do corpo e têm evoluído de forma significativa nas últimas duas décadas.

FERTILIZAÇÃO IN VITRO

A FIV envolve a captação do oócito a partir do ovário, a fertilização no laboratório (meio líquido) e a reposição do zigoto no útero da paciente. O primeiro nascido vivo resultante desta técnica nasceu em junho de 1978. Desde então, mais de um milhão de crianças nasceram no mundo todo com o emprego da reprodução assistida.

As técnicas de reprodução assistida têm sido usadas há mais de 20 anos, registrando um número crescente de ciclos tratados, um aumento na taxa de gravidez e um aumento nos nascidos vivos por ciclo (de 6,6% em 1985 para 27% em 2006) para a FIV. Em 2003, houve 122.872 ciclos de TRA (99,4% eram ciclos de FIV) ao passo que, em 2006, 41.343 partos de nascidos vivos foram registrados; aproximadamente menor que 1,0% eram transferência intratubária de gameta para a fertilização (GIFT) e menor que 1,0% foi responsável por ciclos de transferência intratubária de zigoto (ZIFT). Em aproximadamente metade dos ciclos de TRA (53%), a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) é empregada.

Um dos mais importantes fatores prognósticos para a gravidez é a idade da parceira. Enquanto para mulheres com menos de 35 anos a taxa/ciclo de nascidos vivos varia de 30 a 35%, as mulheres com mais de 40 anos se defrontam com taxas de nascidos vivos de menos de 6% até 2,4%. O Quadro 57-1 apresenta dados de acordo com o National Summary e registros de fertilidade do US Department of Health and Human Services.

Aproximadamente 39% das pacientes que se submetem à captação de oócitos vão engravidar, com documentação ultrassonográfica de uma gestação intrauterina (gravidez clínica); 82% destas pacientes chegarão ao termo. Muitas "gestações bioquímicas"

ocorrem, mas estas não devem ser incluídas nas estatísticas de gravidez. Uma gestação bioquímica é aquela na qual os níveis séricos da gonadotrofina coriônica humana (hCG) se elevam e então caem antes que a detecção ultrassonográfica da gravidez seja possível. Os oócitos são quase sempre obtidos por aspiração e, sob circunstâncias normais, aproximadamente 75% dos oócitos irão fertilizar e clivar. A taxa de gravidez clínica de aproximadamente 34% por transferência de embrião por ciclo de FIV (mulheres mais novas que 35 anos de idade) é maior que 20-25% de taxa de gravidez por ciclo observado em concepções espontâneas na população em geral.

A taxa de sucesso com a TRA tem sido aumentada pela transferência de mais de um embrião, mas isso resulta em uma das principais complicações do tratamento por TRA: o desenvolvimento de gestações múltiplas. Em 2002, a European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) registrou uma incidência de gestação múltipla entre 26,3 e 29,1%, enquanto, nos Estados Unidos, entre as gestações de ciclos de doadores de material fresco, 57,3% eram únicas, 37,1% eram gêmeos e 5,6% eram trigêmeos ou mais. Embora as gestações múltiplas sejam muitas vezes bem-vindas pelos casais inférteis, elas são gestações de maior risco e que podem resultar em nascimentos pré-termo.

► Indicações

O conceito básico da FIV-transferência de embrião (FIV-TE) inicialmente era desviar os potenciais obstáculos mecânicos do trato reprodutivo feminino. Ela foi inicialmente desenvolvida para pacientes com doença tubária grave, para pacientes com salpingectomia bilateral ou para mulheres nas quais as tubas estavam tão danificadas que não conseguiam funcionar. À medida que a experiência aumentou, as variações da FIV e ICSI aplicaram-se a um espectro mais amplo de outros problemas de infertilidade. As indicações para a TRA agora incluem o seguinte:

1. Infertilidade por fator masculino.
2. Doença tubária (aderências tubárias e pélvicas).
3. Ausência ou dano às tubas uterinas.
4. Endometriose.
5. Diagnóstico genético pré-implantacional (PGD).

Quadro 57-1 Fertilização *in vitro*

Ciclos executados em relação às faixas etárias				
	< 35 anos	35-37 anos	38-40 anos	> 40 anos
Número de ciclos executados	54.386	31.127	25.933	26.752
Desfechos de acordo com as faixas etárias				
	< 35 anos	35-37 anos	38-40 anos	41-42 anos
% de ciclos resultando em gravidez	45,2	37,7	23,5	19,0
% de ciclos resultando em nascidos vivos	37,4	31,1	20,6	
Número médio de embriões transferidos	2,0	2,5	3,8	2,9
% de gestações gemelares	38,5	12,5		
% de cancelamentos	12,2	6,6	13,2	

6. Necessidade de uma reprodução terceirizada/oócitos doados ou gestação substitutiva.
7. Infertilidade não explicada.
8. Infertilidade relacionada à idade.
9. Diminuição da reserva ovariana.
10. Falha recorrente na inseminação intrauterina.

Quando a probabilidade de concepção pela TRA excede aquela da concepção pela terapia convencional, a TRA parece ser o procedimento de escolha. Devido a uma incidência aumentada de infertilidade na sociedade moderna, o momento da reprodução tende a se mover para a direita da curva reprodutiva feminina, na medida em que mulheres começam a trabalhar mais cedo e engravidam mais tarde. Assim, há um aumento na consciência e disponibilidade da TRA e a aplicação dessas alternativas tem se expandido.

Embora a FIV seja bem-sucedida no tratamento de muitos problemas de infertilidade, o seu sucesso depende da entrada do espermatozoide no oócito. Esperava-se inicialmente que a FIV de rotina pudesse ser usada para compensar a oligospermia grave (menor que 5 milhões de espermatozoides/mL). Contudo, os resultados iniciais foram muitas vezes desanimadores. As técnicas microcirúrgicas modernas com ICSI são agora usadas em vários casos, tentando a colocação do espermatozoide diretamente no citoplasma do oócito. Isso será abordado em detalhes mais adiante. Além dos problemas dos fatores masculinos, outra barreira para o sucesso com a FIV é a hidrossalpinge (coleção de líquido na tuba uterina). Esta condição pode interferir com a implantação e uma cirurgia adicional pode ser necessária de modo que as taxas de implantação e de gravidez melhorem.

► Técnica

A FIV consiste os seguintes passos:

1. Estimulação ovariana.
2. Captação do oócito.
3. Fertilização com espermatozoide capacitado e ICSI.
4. Cultura do embrião.
5. Transferência do embrião.

A. Estimulação ovariana — superovulação

Múltiplos oócitos aumentam as possibilidades de produzir múltiplos embriões, o que aumenta a probabilidade de concepção bem-sucedida. Além disso, múltiplos oócitos são desejados porque alguns oócitos não se desenvolvem ou fertilizam após a captação. Com o uso de medicação para fertilidade, os ovários são estimulados a produzir vários oócitos de alta qualidade e o momento para a aspiração é mais bem controlado.

Quase todos os programas de TRA usam superovulação. O tipo de terapia de indução da ovulação varia de grupo para grupo. Os seguintes métodos são usados isolados ou em combinação:

1. Combinação de gonadotrofinas e análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).
2. Combinação de gonadotrofinas e antagonista do GnRH.
3. Produtos do hormônio folículo-estimulante (FSH) — urinário ou recombinante.
4. Gonadotrofinas da mulher na menopausa — urinária ou recombinante.
5. Agonistas do hormônio luteinizante (LH).
6. Citrato de clomifeno (raramente).

A fim de monitorar o número e o crescimento dos folículos, bem como o do endométrio, a superovulação é cuidadosamente monitorada por meio da ultrassonografia. Para avaliar a função dos folículos, os níveis de estradiol sérico seriados são extraídos. Pelo menos 2 ou 3 folículos devem estar em desenvolvimento antes de prosseguir com a aspiração dos oócitos; de outro modo, o ciclo é geralmente abandonado e um esquema de estimulação alternativo é selecionado para um ciclo subsequente. Os níveis de estradiol sérico são complementares à ultrassonografia na avaliação da maturação e crescimento dos folículos em desenvolvimento (espera-se 200 pg/mL por folículo maduro). Há evidência de que o padrão de estradiol sérico pode prever os ciclos com maior probabilidade de resultar em gravidez. Quando os folículos maduros atingem pelo menos 17 mm de diâmetro e a quantidade de estradiol atinge aproximadamente 500 pg/mL, 10.000 UI de hCG (urinário ou recombinante) são geralmente administrados para induzir a ovulação. A ovulação e a captação subsequente geralmente ocorrem em 36 horas após a injeção de hCG.

A introdução de agonistas de GnRH ou antagonistas a esquemas de superovulação tem reduzido acentuadamente a probabilidade de um pico de LH prematuro; consequentemente, eles são usados na maioria das pacientes de FIV nos Estados Unidos. Existem muitas maneiras de adicionar um agonista na totalidade do procedimento: comumente os agonistas de GnRH são administrados no dia 21 ou no ciclo prévio (protocolo longo) ou no início da menstruação, junto com o acréscimo de gonadotrofinas (protocolo curto), e eles prosseguem até o dia do hCG. Quando os antagonistas de GnRH são usados, o tratamento com os antagonistas começa após 5-6 dias de gonadotrofinas ou quando o folículo dominante tem 13 mm, enquanto dados recentes permitem o início do antagonista mesmo com um folículo dominante de 16-17 mm. Os antagonistas têm a vantagem de requererem menos injeções; contudo, pode não haver diferença nas taxas de gravidez entre os agonistas ou os antagonistas.

B. Recuperação do oócito

A aspiração dos folículos pré-ovulatórios é realizada aproximadamente 34-36 horas após a injeção de hCG. A aspiração dos oócitos é executada usando um dos dois métodos. A laparoscopia foi o primeiro método a ser usado e raramente é usada hoje. O método atual usa ultrassonografia para direcionar a aspiração transvaginal (ocasionalmente, a coleta de oócitos é realizada através da parede abdominal sob orientação ultrassonográfica, em casos nos quais os ovários estão anormalmente situados). Na aspiração transvaginal, uma agulha passa através do fundo de saco vaginal posterior usando um transdutor transvaginal que é direcionado para dentro do ovário. O líquido proveniente dos folículos é colocado em um tubo de ensaio para recuperar os oócitos. A vantagem da aspiração por ultrassonografia é que ela pode ser executada ambulatorialmente (um procedimento de aproximadamente 30 minutos), é mais simples, menos invasiva e menos dispendiosa.

C. Fertilização com capacitação espermática e ICSI

O espermatozoide do ejaculado fresco não pode fertilizar um oócito; o espermatozoide deve ser capacitado. Felizmente, a capacitação é um processo extremamente simples nos seres humanos e envolve apenas um pequeno período de incubação em um meio de cultura, logo após o procedimento de coleta.

Devido à natureza do processo de superovulação, os oócitos estarão em diferentes estágios de maturação. Uma vez que os oócitos tenham sido identificados, o embriologista os classifica como maduros (pré-ovulatórios) ou imaturos. Os oócitos maduros têm um *cumulus oophorus*, sofreram a primeira divisão meiótica (e desse modo o primeiro corpúsculo polar é visível) e são geralmente fertilizados 5 horas após a aspiração, enquanto os oócitos imaturos têm um cúmulo extremamente compacto, não se submeteram à primeira divisão meiótica e podem ser incubados no laboratório por até 36 horas antes da fertilização. Se os espermatozoides e os oócitos são misturados muito precocemente, a fertilização e a clivagem não ocorrerão. Entre 50.000 e 150.000 espermatozoides móveis são colocados com cada oócito.

A infertilidade masculina tem sido considerada um importante fator contribuinte para a infertilidade. De modo a defrontar e, eventualmente, ultrapassar o fator masculino, as técnicas

de fertilização microassistidas, principalmente a ICSI, foram desenvolvidas. No contexto da concepção assistida, elas parecem ter revolucionado o manejo de casais com o assim chamado fator de infertilidade masculina. As causas da falha genética do espermatozoide encontrada na maioria dos casos de infertilidade masculina permanecem em grande parte idiopáticas, contudo, e infelizmente, não há tratamento efetivo para melhorar a espermatogênese em pacientes com infertilidade masculina idiopática. Para o fator de infertilidade masculino (menos de 5 milhões de espermatozoides móveis normais total/mL), a ICSI resultou em taxas de fertilização mais altas e possibilidades expandidas para a criopreservação. Neste procedimento, 1 espermatozoide móvel normal é selecionado por oócito e injetado através da zona pelúcida intacta diretamente no citoplasma longe do corpúsculo polar. Outras indicações para a ICSI incluem esperma cirurgicamente captado (para homens com azoospermia que precisam de biópsia testicular ou do epidídimo), oócitos criopreservados ou casos nos quais o DGP é realizado para distúrbios de genes únicos. Para casais com sêmen de qualidade limítrofe, a ICSI resulta em taxas de fertilização mais altas do que a FIV, e os casais com sêmen de qualidade muito baixa terão melhores desfechos de fertilização com a ICSI do que com a inseminação subzonal ou FIV adicional. Em 2005, aproximadamente 60% de todos os ciclos de TRA nos Estados Unidos envolveram injeção intracitoplasmática de espermatozoides, ao passo que, em 2006, ela foi usada em 1 de 2 ciclos.

D. Cultura de embriões

Os embriões são incubados em uma atmosfera de $\leq 5\%$ de dióxido de carbono e a uma temperatura de 37°C , próximo à temperatura das tubas uterinas. Vários meios de cultura são usados e são muitas vezes suplementados com o soro da paciente ou albumina sintética bem como aminoácidos essenciais e não essenciais e açúcares. Em vários intervalos após a tentativa de fertilização, os embriões são examinados de modo a identificar os pró-núcleos, que confirmam a fertilização (material genético proveniente dos dois parceiros), bem como o estágio de clivagem.

Após a identificação dos pró-núcleos, os embriões irão se desenvolver por mais 24 horas. Neste ponto, os embriões são geralmente monitorados para a divisão celular e devem ter evoluído para embriões de 2 ou 4 células.

Os embriões podem ser cultivados por vários dias, o que é muito relevante aos obstáculos de reprodutivos que os pais estão enfrentando. Os embriões podem ser cultivados por:

- **2 dias** — Este tipo de cultura é usado para casais que possuem um número baixo de embriões disponíveis para transferência ou que têm embriões que estão se desenvolvendo lentamente. Estes embriões são transferidos no estágio de 2 ou 4 células.
- **3 dias** — Os embriões que sofreram cultura por 3 dias são verificados para ativações e clivagens de gene, aumentando, assim, o potencial de transferência de um embrião viável. Estes embriões são geralmente transferidos no estágio de 6 a 8 células.
- **5 dias** — Estes embriões atingem o estágio de blastocisto. Os blastocistos consistem em 12 a 16 células e estão prontos para a implantação no útero.

E. Transferência de embriões

Após 3-5 dias de cultura em laboratório, os embriões são repostos no útero da paciente, um procedimento chamado de **transferência de embrião**. Antes da transferência, os embriões são classificados de A até D, dependendo de sua aparência e do grau de fragmentação. Os embriões que não são transferidos neste momento podem ser criopreservados e armazenados em nitrogênio líquido para uso em ciclos de FIV posteriores, se necessário. Se as transferências de dia 5 ou 6 forem realizadas, os embriões estarão no estágio de blastocisto, como mencionado anteriormente. Existem 2 tipos de transferências de embriões:

- Transferência de embrião no dia 3, que é realizada 72 horas após a recuperação do oócito;
- Transferência de blastocisto, que é a transferência de blastocistos e, como mencionado, eleva as possibilidades de transferência de um embrião saudável.

A decisão de quantos embriões serão transferidos é tomada pela paciente em conjunto com o médico e o embriologista, de acordo com as recomendações da American Society for Reproductive Medicine (ASRM), com base na idade da paciente (Quadro 57-2). O número exato de embriões transferidos depende do número de embriões produzido, da saúde dos embriões, do nível de risco de gestação múltipla e da idade da paciente.

A maioria das transferências de embrião é executada sob visualização direta com ultrassonografia bidimensional (2D) ou tridimensional (3D). Antes que a transferência de embriões seja executada, a paciente geralmente é solicitada a beber água para encher a bexiga. Uma bexiga repleta ajuda a manter o útero, bem como melhora a visualização por ultrassonografia durante a transferência. O embriologista prepara os melhores embriões aspirando-os dentro de um pequeno cateter com algum meio e, após o médico limpar o colo uterino com meio de cultura e aspirar o muco cervical adicional, o cateter é passado de modo transcervical para dentro do útero e os embriões são injetados dentro da cavidade uterina sob visualização direta, geralmente no espaço na parte superior do útero. A probabilidade de gravidez após a transferência dos embriões pode ser afetada pela idade da paciente, pela causa da infertilidade, pela espessura endometrial e pelo grau médio de qualidade do embrião.

Quadro 57-2 Número recomendado de embriões para transferência

Idade (anos)	Número
< 35	2 (considerar 1 se houver um ciclo de FIV bem-sucedido prévio, embriões grandes, primeira FIV)
35-37	2-3
38-40	3-4
> 40	5
Independente da idade	Em alguns casos, como em ciclos de FIV prévios malsucedidos ou prognóstico desfavorável, há o sinal verde para a transferência de mais.

Em algumas pacientes, a eclosão assistida (*assisted hatching*) ou uma abertura na zona é executada de modo a melhorar a implantação. Isto é tido como benéfico em pacientes mais velhas (com 38 anos de idade ou mais) que têm zonas mais rígidas; contudo, isto não é rotineiramente executado em todos os centros de FIV.

Retrospectivamente, a decisão de estabelecer essas recomendações na verdade ajudou a diminuir substancialmente a quantidade de gestações múltiplas, embora o número absoluto não tenha aumentado, em última análise, devido ao aumento nos nascimentos por FIV totais.

F. Suporte da fase lútea

De modo a evitar um curto período de fase lútea, após a transferência de embriões ter sido executada, a suplementação com progesterona é geralmente recomendada pela maioria dos médicos até aproximadamente 7 semanas de gestação. A administração de progesterona tende a corrigir a razão de estradiol com progesterona e como resultado proporciona um endométrio secretor, que é necessário para a implantação. A progesterona é geralmente administrada por uma injeção intramuscular ou por um supositório ou gel vaginal.

► Complicações

Poucos riscos estão associados com a TRA. Os riscos da TRA podem ser considerados em 5 principais áreas:

A. Riscos associados com fármacos usados para estimular a produção de oócitos

1. Síndrome de hiperestimulação ovariana — Esta síndrome é caracterizada pelo aumento do ovário, ascite e hemorragia, enquanto as manifestações clínicas são distensão abdominal, desconforto abdominal e náusea. A sua incidência atinge 5%. Os fatores de risco incluem síndrome dos ovários policísticos, folículos múltiplos e altos níveis de estradiol. O prognóstico é geralmente pior em pacientes que engravidam e têm esta síndrome. As pacientes com esta síndrome podem correr risco de formação de coágulos sanguíneos. Em 0,5-1,0% de todos os ciclos de FIV, a internação é necessária, com drenagem de líquido e reposição de albumina. Esta situação se resolve em 1-2 semanas.

2. Câncer — Dois estudos sugeriram que o uso do fármaco clomifeno aumenta o risco de câncer ovariano, embora isto não tenha sido registrado em outros estudos. A incidência de câncer uterino, cervical ou de mama não aumenta com a FIV.

B. Riscos cirúrgicos associados com a FIV

- Anestesia geral e sedação intravenosa: risco similar a qualquer outra cirurgia.
- Dano a outras estruturas: 1 em 2.500 recuperações.
- Infecção pélvica: Isto pode ocorrer como resultado da inserção da agulha e das manipulações e requer tratamento com antibióticos e, raramente, drenagem de abscesso.

C. Riscos associados com a gravidez

1. Gestações múltiplas — A probabilidade de uma gestação gemelar é de 10% (0,5% para trigêmeos) com o uso de clomifeno, 20-30% após FIV com 2 embriões (incidência aumentada de trigêmeos na transferência de 3 embriões) e 10-20% após o tratamento com inseminação intrauterina (1-2%). As complicações da gestação múltipla são aumento no risco de aborto, aumento no risco de trabalho de parto prematuro, aumento no risco de hemorragia e pressão arterial elevada, aumento na necessidade de cesariana, aumento na perda de um bebê e aumento no risco de um bebê anormal com uma incapacidade física ou de aprendizagem. A transferência de mais embriões não necessariamente leva a uma maior taxa de sucesso da FIV.

2. Gestações ectópicas e heterotópicas — As pacientes que se submetem a um procedimento de TRA correm um risco duas vezes maior de ter uma gravidez ectópica em relação à população geral (1-3% de todas as gestações provenientes de transferência de embriões). As gestações heterotópicas, que são raras, mas observadas mais comumente com a TRA, envolvem casos nos quais há uma gravidez intrauterina e uma gravidez ectópica (geralmente na tuba uterina) na mesma paciente.

3. Aborto — Não foram registradas diferenças em relação às gestações naturalmente concebidas.

4. Parto pré-termo e bebês com baixo peso ao nascer — Estes eventos são mais altos em pacientes submetidas a FIV.

D. Risco de um bebê anormal

O risco de anormalidades congênitas pode ser ligeiramente mais elevado em pacientes que se submetem a TRA; contudo, este conceito é ainda controverso (2,6% de risco de um bebê anormal com FIV; 2,0% com a concepção natural). Nas pacientes que se submetem a ICSI, o risco de distúrbios de *imprinting*, como a síndrome de Angelman e a síndrome de Beckwith-Wiedemann, pode estar aumentado.

A deficiência intelectual parece ocorrer com mais frequência nas proles de pais que se submeteram a ICSI ou à extração cirúrgica de esperma.

Os bebês nascidos após a transferência de embriões descongelados não mostram qualquer aumento na incidência de anormalidades.

E. Custo

Atualmente apenas poucos Estados permitem que planos de saúde cubram o tratamento da infertilidade, o que deixa muitos casais com enormes despesas (o custo estimado por nascimento é de US\$ 66.667).

OUTRAS TÉCNICAS RELACIONADAS A FIV-TE

► Doação de oócitos

Embriões têm sido doados de uma mulher para outra com muitos nascidos vivos resultantes. As mulheres que recebem embriões

doados incluem aquelas com falência ovariana (prematura, autoimune) ou ausência (p. ex., disgenesia gonadal), reserva ovariana diminuída, ou distúrbios geneticamente transmitidos.

A doação de oócitos pode ocorrer sob qualquer uma de 2 circunstâncias. Uma circunstância é a paciente infértil que produz um grande número de oócitos durante a sua própria FIV ou ciclo de GIFT e elege doar alguns deles para outra mulher que, ao contrário, é incapaz de produzir oócitos. A outra circunstância, mais comum, envolve o recrutamento de uma mulher que se submete à superovulação e à captação de oócitos unicamente com o propósito de doar seus oócitos. A doadora pode ser conhecida da paciente (um membro da família ou amiga) ou, mais comumente, ser anônima. Embora a genética da gravidez resultante seja derivada do marido e da doadora, a mulher infértil incapaz de produzir seus próprios oócitos passa por toda a gravidez. Nestes casos, o endométrio da receptora deve ser preparado com estrogênio e progesterona antes da transferência dos embriões doados e a suplementação de progesterona e estrogênio deve ser mantida por pelo menos 10 semanas. O número de embriões transferidos é baseado na idade da doadora, não na idade da receptora.

► Barriga de aluguel

Uma mãe de aluguel é uma mulher que está grávida de uma criança, mas não pretende criá-la após o nascimento. O(s) futuro(s) pai(s) é um indivíduo ou um casal que pretende criar a criança após o seu nascimento. Na gravidez por substituição tradicional, a mãe de aluguel está grávida da sua própria criança biológica, mas esta criança foi concebida com a intenção de ser criada por terceiros.

Na barriga de aluguel, a mãe de aluguel engravida via transferência de embriões, de uma criança da qual ela não é a mãe biológica. Na barriga de aluguel altruísta, a mãe de aluguel não recebe recompensa financeira por sua gravidez, enquanto na barriga de aluguel comercial a portadora da gestação é paga para carregar a gravidez do casal infértil. Este procedimento é legal em vários países.

► Transferência intratubária de gametas (GIFT)

A GIFT é uma alternativa à FIV, mas em geral é raramente usada para mulheres com infertilidade sem explicação ou com função tubária normal mais endometriose. As taxas de nascidos vivos por ciclo são de aproximadamente 25-35% na maioria dos centros de infertilidade. Contudo, com a melhora das taxas de gravidez na FIV, os procedimentos de GIFT raramente são executados atualmente. As indicações comuns para a GIFT nos dias de hoje incluem pacientes que têm objeções morais ou religiosas à FIV e desejam ter a fertilização *in vivo* em vez de *in vitro*. Assim como na FIV, a superovulação é induzida e os folículos são aspirados vaginalmente sob orientação ultrassonográfica. Os oócitos são então identificados no laboratório. Após isso, o esperma é coletado e capacitado e a laparoscopia é executada. Os espermatozoides são então misturados com os óvulos colocados em um cateter. O espermatozóide e os oócitos podem também serem separados por uma bolha de ar no cateter, após o que eles são

transferidos para uma das tubas uterinas, permitindo a fertilização *in vivo* e a clivagem.

Obviamente, a GIFT é útil apenas em pacientes que têm a função tubária normal e não têm idade avançada. Tem-se argumentado que a necessidade de função tubária normal torna a comparação direta dos resultados de FIV-TE e GIFT impossível. Entre os defensores de cada técnica, há um vigoroso debate em andamento sobre as vantagens da GIFT sobre a FIV-TE.

Na infertilidade inexplicada, a FIV-TE irá diferenciar a etiologia dos problemas de fertilização entre oócito e espermatozoide; a GIFT não fará isto. Além disso, a GIFT expõe as pacientes aos riscos da anestesia geral e laparoscopia. A GIFT, no momento, raramente é usada.

► Transferência intratubária de zigoto (ZIFT)

A transferência intratubária de zigoto (ZIFT) é utilizada para tratar a infertilidade que é causada por um bloqueio nas tubas uterinas que impede a união normal do espermatozoide ao oócito. A ZIFT é um procedimento que combina FIV e GIFT. A ovulação é induzida e os oócitos são removidos e fertilizados *in vitro*. Logo após, os zigotos são colocados dentro das tubas uterinas por laparoscopia, similar à GIFT, e o embrião migra para a cavidade uterina. A ZIFT tem uma taxa de sucesso de 64,8% em todos os casos, mas no momento raramente é empregada.

► Diagnóstico genético pré-implantacional (PGD)

O PGD é uma tecnologia que está disponível desde o início da década de 1990. Ele permite que muitas doenças geneticamente hereditárias sejam identificadas usando uma variedade de técnicas de biologia molecular. Estas técnicas incluem, mas não estão limitadas a, reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Atualmente, existem principalmente dois grupos de pacientes para os quais o PGD é indicado.

1. Casais com um alto risco de transmissão de uma condição herdada que é uma doença monogênica (distúrbios recessivos autossômicos, autossômicos dominantes ou ligados ao X) ou uma anormalidade/translocação estrutural cromossômica.
2. Casais cujos embriões são rastreados para aneuploidias cromossômicas no contexto dos procedimentos de FIV. A técnica mais amplamente usada para o rastreamento é na realidade referida como rastreamento genético pré-implantacional (PGS) e é usada para aumentar as chances de uma gestação em andamento. As principais razões para este procedimento são idade materna avançada ou história de abortos recorrentes. Pacientes com azoospermia não obstrutiva também são candidatos para o PGD.

Recentes avanços na manipulação de embriões tornaram possível a remoção de uma ou duas células, ou blastômeros, de um embrião humano de oito células em desenvolvimento, sem perigo para o embrião. A biópsia do primeiro e/ou segundo corpúsculo polar pode também ser feita para vários defeitos de um gene único. Nas pacientes em risco de propagar uma doença

genética hereditária, o PGD tem tornado possível a identificação de embriões normais (aqueles sem risco de transmitir uma doença hereditária). O PGD está disponível para um grande número de doenças monogênicas; as doenças autossômicas recessivas mais frequentemente diagnosticadas são β -talassemia, doença falciforme, fibrose cística e atrofia muscular espinal do tipo 1. Estes embriões normais são então transferidos para a paciente. Mais de 1.000 nascidos vivos foram registrados após a aplicação destas técnicas. O PGD também é executado nas pacientes com abortos recorrentes, ciclos de FIV prévios malsucedidos, diagnóstico de aneuploidia para pacientes com idade materna avançada e para seleção do sexo, mas estas indicações ainda são controversas.

► Criopreservação

A criopreservação é um processo pelo qual as células ou tecidos inteiros são preservados pelo resfriamento a temperaturas abaixo de zero, como (usualmente) 77 K ou -196°C (o ponto de ebulição do nitrogênio líquido). Nestas baixas temperaturas, todas as atividades biológicas, incluindo morte celular, são interrompidas.

Como esperado, a combinação de criopreservação e FIV significa que os embriões ou oócitos são congelados para serem usados em um momento posterior, após o descongelamento. A criopreservação dos embriões é extremamente bem-sucedida e tem melhorado muito desde o primeiro caso, em 1983. As taxas de sobrevivência de embriões congelados têm sido relatadas como entre 50 e 90%. Antes da implantação dos embriões descongelados, o ciclo da paciente é geralmente sincronizado de modo que a transferência ocorra durante a janela de implantação no útero. Consequentemente, o pré-tratamento com estrogênio e progesterona é recomendado. Em 2003, a taxa de nascidos vivos por transferência de embriões congelados era de 27%.

A criopreservação de oócitos vem obtendo atenção e tem melhorado durante os últimos anos. No outono de 2004, a American Society for Reproductive Medicine (ASRM) publicou uma opinião sobre a criopreservação de oócitos, concluindo que a ciência era "promissora", porque recentes modificações laboratoriais tinham resultado em melhora na sobrevivência dos oócitos, fertilização e taxas de gravidez provenientes de oócitos congelados-descongelados na FIV. A ASRM observou que, a partir da pesquisa limitada realizada até o momento, não parece haver um aumento nas anormalidades cromossômicas, defeitos no nascimento ou deficiências de desenvolvimento nas crianças nascidas de oócitos criopreservados. Aguardando pesquisa adicional, a criopreservação de oócito deveria ser introduzida na prática clínica apenas em uma base experimental e sob a orientação de uma comissão de revisão institucional.

A criopreservação do tecido ovariano é de interesse para mulheres que desejam preservar sua função reprodutiva além do limite natural ou para aquelas cujo potencial de reprodução é ameaçado pela terapia contra o câncer. A pesquisa sobre este assunto é promissora; o transplante autólogo é o processo pelo qual o ovário é removido e transferido para uma diferente localização, como o antebraço ou o abdome.

- Allen VM, Wilson RD, Cheung A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC); Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;220-250. PMID: 16650361.
- Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol* 2005;161:607-615. PMID: 15781949.
- American Society for Reproductive Medicine. *Guidelines on Number of Embryos Transferred*. Birmingham, AL: ASRM; 2004.
- American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2005: *Assisted Reproductive Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2007.
- Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008;23:765-771. PMID: 18281243.
- Andersen AN, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, de Mouzon J, Nygren KG; and The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: Results generated from European registers by ESHRE: The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2009;24:1267-1287.
- British Fertility Society. Factsheet: Risks and complications of assisted conception. <http://www.fertility.org.uk>. Accessed March 13, 2012.
- Byk C. Preimplantation genetic diagnosis: an ambiguous legal status for an ambiguous medical and social practice. *J Int Bioethique* 2008;19:87-104, 125. PMID: 19244944.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Report 2005. National Summary and Fertility Clinic Report. <http://www.cdc.gov/ART/ART/ART2005>. Accessed March 13, 2012.
- Dickey RP. The relative contribution of assisted reproductive Technologies and ovulation induction to multiple births in the United States 5 years after the Society for Assisted Reproductive Technology/American Society for Reproductive Medicine recommendation to limit the number of embryos transferred. *Fertil Steril* 2007;88:1554-1561. PMID: 17481621.
- Elizur SE, Lerner-Geva L, Levron J, Shulman A, Bider D, Dor J. Cumulative live birth rate following in vitro fertilization: study of 5.310 cycles. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:25-30. PMID: 16522530.
- The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod* 2000;15:1856-1864. PMID: 10920117.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2004;82:993-998. PMID: 15482797.
- Fawole AO, Oladapo OT. An evaluation of embryo, zygote and oocyte cryopreservation in assisted reproductive technology. *Afr Med Med Sci* 2007;36:325-334. PMID: 18564648.
- Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril* 2006;86:5(Suppl.):S51-S52. PMID: 17055845.
- Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort study. *BMJ* 2009;338:b249. PMID: 19196744.
- Jensen A, Sharif H, Olsen JH, Kjaer SK. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50.000 infertile Danish women. *Am J Epidemiol* 2008;168:49-57. PMID: 18448441.
- Jensen A, Sharif H, Svare EI, Frederiksen K, Kjaer SK. Risks of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1400-1407. PMID: 17585058.
- JOINT SOGC-CFAS. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization N° 182, September 2006. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:203-216. PMID: 18773532.
- Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:785-794. PMID: 15051576.
- Kojima Y, Kurokawa S, Mizuno K, et al. Gene transfer to sperm and testis: future prospects of gene therapy for male infertility. *Curr Gene Ther* 2008;8:121-134.
- Lintsen AM, Eijkemans MJ, Hunault CC, et al. Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study. *Hum Reprod* 2007;22:2455-2462. PMID: 17636281.
- Mahutte NG, Arici A. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonists in poor responders. *Fertil Steril* 2007;87:241-249. PMID: 17113088.
- Malizia B, Hacker M, Penzias A. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2009;360:236-243. PMID: 19144939.
- Muasher SJ, Abdallah RT, Hubayter zr. Optimal stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;86:267-273. PMID: 16753157.
- Myers ER, McCrory DC, Mills AA, et al. Effectiveness of assisted reproductive technology (ART). *Evid Rep Technol Assess* 2008;1-195. PMID: 18620469.
- National summary and fertility clinic reports: Assisted reproductive technology success rates. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/ART/ART2006/508PDF/2006ART.pdf>. Accessed March 13, 2012.
- Olivennes F, Cunha Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002;8:279-290. PMID: 12078838.
- Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction-the Belgian Project. *Hum Reprod Update* 2002;11:3-14. PMID: 15528214.
- Palermo G, Jons H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340:17-18. PMID: 1351601.
- Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilization for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003357. PMID: 15846658.
- Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2005;20:2681-2687. PMID: 16183994.
- Pantos K, Stefanidis K, Pappas K, et al. Cryopreservation of embryos, blastocysts, and pregnancy rates of blastocysts derived from frozen-thawed embryos and frozen-thawed blastocysts. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:579-582. PMID: 11804424.
- Pelnick MJ, Vogel NE, Hoek A, et al. Cumulative pregnancy rates after three cycles of minimal stimulation IVF and results according to subfertility diagnosis: a multicentre cohort study. *Hum Reprod* 2006;21:2375-2383. PMID: 16751647.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Repetitive oocyte donation. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl.):S194-S195. PMID: 19007628.
- Seif MM, Edi-Osagie EC, Farquhar C, Hopper L, Blake D, McGinlay P. Assisted hatching on assisted conception (IVF & ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001894. PMID: 16437437.
- Sharlip JD, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002;77:873-882. PMID: 12009338.

- Sills ES, Healy CM. Building Irish families through surrogacy: medical and judicial issues for the advanced reproductive Technologies. *Reprod Health* 2008; 4:5-9. PMID: 18983640.
- Sills ES, Walsh DJ, Walsh AP. Results from the advanced reproductive Technologies: fresh vs. frozen? *Ir Med J* 2008;101:288; author reply 289. PMID: 19051622.
- Society for Assisted Reproductive Technology; American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2007;87:1253-1266. Erratum in: *Fertil Steril* 2007;88:1020. PMID: 17276436.
- Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7TH. Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Stephenson EL, Mason C, Braude PR. Preimplantation genetic diagnosis as a source of human embryonic stem cells for disease research and drug discovery. *BJOG* 2009;116:158-165. PMID: 19076947.
- Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2:366.
- Stern JE, Cedars MI, Jain T, et al. Assisted reproductive technology practice patterns and the impact of embryo transfer guidelines in the United States. *Fertil Steril* 2007;88:275-282.
- Tarlatzis BC, Bili H. Intracytoplasmic sperm injection. Survey of world results. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:336. PMID: 79723.
- Thornhill AR, DeDie-Smulders CE, Geraedts JP, et al. Best practice guidelines for clinical preimplantation diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS). *Hum Reprod* 2005;20:35-48. PMID: 15539444.
- Vahratian A, Schieve LA, Reynolds MA, Jeng G. Live-births rates and multiple-birth risk of assisted reproductive technology pregnancies conceived using thawed embryos. USA 1999-2000. *Hum Reprod* 2003;18:1442-1448. PMID: 12832370.
- Verlinsky Y, Cohen J, Munne S, et al. Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis: a multicenter report. *Fertil Steril* 2004;82:292-294. PMID: 15302270.
- Vyjayanthi S, Tang T, Fattah A, Deivanayagam M, Bardis N, Balen AH. Elective cryopreservation of embryos at the pronucleate stage in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome may affect the overall pregnancy rate. *Fertil Steril* 2006;86:1773-1775. PMID: 17011557.
- Witsenburg C, Dieben S, Van der Westerlaken L, Verburg H, Naaktgeboren N. Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2008;84:99-107. PMID: 16009164.

58

Contracepção e planejamento familiar

Ronald T. Burkman, MD
Amnon Brzezinski, MD

CONTRACEPÇÃO

A tomada de decisão sobre o controle da fertilidade é, para muitas pessoas, um aspecto profundamente pessoal e sensível, envolvendo muitas vezes convicções religiosas ou filosóficas. Assim, é importante para o médico abordar o assunto com particular sensibilidade, empatia, maturidade e um comportamento sem preconceitos.

Apesar da introdução de modernos contraceptivos, as gestações não desejadas ou não planejadas continuam a ser um problema maior nos Estados Unidos e no mundo todo. De acordo com a National Survey of Family Growth de 2009, houve um total de 6.408.000 gestações nos Estados Unidos, das quais 49,2% não foram planejadas. Entre as gestações não desejadas, quase metade resulta em término da gestação e mais de 10% em aborto espontâneo, um grau substancial de perda gestacional. As gestações não desejadas ou não planejadas têm ramificações sociais e econômicas; elas também têm um impacto significativo sobre a saúde pública. Aproximadamente 40% das gestações não desejadas ocorrem entre mulheres que não desejam a gravidez mas que ainda não usam um método de contracepção. Aproximadamente 60% das gestações não desejadas ocorrem entre mulheres que usam alguma forma de controle de natalidade. Esses dados sugerem que muitas mulheres e casais são inadequadamente motivados a usar a contracepção, que os efeitos colaterais podem ser, para algumas, problemáticos, que o acesso aos contraceptivos pode ser uma questão para outras ou que alguns métodos podem ser difíceis para as mulheres empregarem corretamente. Contudo, estimulante é o último registro do National Survey of Family Growth (2009), que afirma que a taxa de gravidez na adolescência caiu 40% de 1990 para 2005, atingindo uma queda histórica de 70,6 por 1.000 mulheres com idade entre 15 e 19 anos. As taxas caíram mais para as mulheres no início do que para as mulheres no final da adolescência.

► Indicações individuais para controle de natalidade

A contracepção é praticada pela maioria dos casais por razões pessoais. Muitos casais usam a contracepção para espaçar seus

filhos ou para limitar o tamanho de suas famílias. Outros desejam evitar a gravidez devido aos efeitos de doenças preexistentes, como diabetes ou doença cardíaca. Para todos estes tipos de decisões, os médicos devem fornecer uma informação precisa sobre os benefícios e riscos da gravidez e da contracepção. Contudo, as condições clínicas que têm risco aumentado com alguma forma de contracepção geralmente têm risco aumentado com a gravidez a uma extensão ainda maior. Como assunto de política pública, alguns países, especialmente aqueles menos desenvolvidos, promovem a contracepção em uma tentativa de conter o crescimento populacional desenfreado.

► Aspectos legais da contracepção

Os contraceptivos são prescritos, demonstrados e comercializados na maior parte dos Estados Unidos sem restrições.

Apesar das altas taxas de relações sexuais sem proteção e gestações não planejadas, os argumentos a favor e contra fornecer informação sobre contracepção e materiais a adolescentes têm sido vigorosamente debatidos. A maioria dos Estados tem legislações que permitem o acesso à contracepção para pessoas com menos de 18 anos ou não tem abordado o assunto legislativamente. Há um consenso geral entre os médicos de que as adolescentes devem receber aconselhamento e prescrições de contraceptivos dentro dos limites da lei. Os médicos devem ter cuidado para evitar a imposição de suas próprias crenças religiosas ou morais sobre suas pacientes.

Os profissionais de cuidado com a saúde são obrigados a fornecer a todas as pessoas que solicitam contracepção informações detalhadas sobre o uso do(s) método(s) e seus benefícios, riscos e efeitos colaterais, de modo que a paciente possa fazer uma opção informada a respeito de um método em particular. Não apenas o fornecimento desta informação é de importância ética e legal, mas tal aconselhamento provavelmente aumentará as chances de que o método seja usado de maneira adequada com melhora da aquiescência global. A documentação da abordagem com a paciente e sua compreensão do que está sendo explicado é importante clínica e legalmente. Em particular, ao usar métodos que requeiram instrumentação ou cirurgia e que também possam requerer intervenção por um profissional da saúde para

interrupção (p. ex., dispositivo de contracepção intrauterino [DIU], progestogênio injetável ou esterilização), formas de consentimento informado que realcem a informação abordada e a compreensão da paciente sobre a informação podem reduzir os potenciais problemas legais, se isto vier a ocorrer. Se necessário, o formulário de consentimento assinado serve como evidência de que a paciente recebeu aconselhamento sobre o uso de um método de controle de natalidade em particular, que ela pareceu ter capacidade de compreender o que lhe foi dito e que ela consentiu em receber o manejo contraceptivo da maneira especificada.

MÉTODOS DE CONTRACEPÇÃO

Os métodos de contracepção disponíveis podem ser classificados em muitas maneiras. Para esta abordagem, métodos tradicionais ou populares são a relação sexual interrompida, ducha após relação sexual, amenorreia lactacional e abstinência periódica (planejamento familiar rítmico ou natural). Os métodos de barreira incluem preservativos (masculinos e femininos), diafragma, capuz cervical, esponja vaginal e espermicidas. Os métodos hormonais abrangem contraceptivos orais e progestogênios de ação duradoura injetáveis ou implantes subcutâneos. Além disso, o DIU e a esterilização (laqueadura tubária ou vasectomia) são parte do arsenal contraceptivo. A esterilização é abordada no Capítulo 46.

RELAÇÃO SEXUAL INTERROMPIDA

Um dos mais antigos métodos de contracepção é a retirada do pênis antes da ejaculação. Este processo resulta em deposição do sêmen fora do trato genital feminino. Ele tem a desvantagem de demandar um autocontrole suficiente por parte do homem, de modo que a retirada preceda a ejaculação. Embora a taxa de falha seja provavelmente mais alta do que a da maioria dos métodos, estatísticas confiáveis não se encontram disponíveis. A falha pode resultar do vazamento de sêmen antes do orgasmo ou a deposição de sêmen na genitália feminina externa próximo à vagina.

DUCHA APÓS RELAÇÃO SEXUAL

Água da torneira, vinagre e uma série de produtos de “higiene feminina” são amplamente usados como duchas após a relação sexual. Teoricamente, a ducha enxágua o sêmen para fora da vagina e os aditivos à água podem ter algumas propriedades espermicidas. Todavia, foi encontrado espermatozoário dentro do muco cervical 90 segundos após a ejaculação. Em razão disso, o método é ineficaz ou inconfiável.

AMENORREIA LACTACIONAL

O método de amenorreia lactacional pode ser um esquema altamente efetivo para mulheres que estão amamentando utilizando a fisiologia para espaçar os partos. A amamentação resulta em uma redução na liberação do hormônio liberador de gonadotrofina, do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio

folículo-estimulante (FSH). As β -endorfinas induzidas pela sucção também induzem a um declínio na secreção de dopamina, que normalmente suprime a liberação de prolactina. Isto resulta em uma condição de amenorreia e anovulação. Durante os primeiros seis meses, se a amamentação é restrita, as menstruações em sua maioria são anovulatórias e a fertilidade permanece baixa. Um estudo recente da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre amenorreia lactacional revelou que, durante os primeiros seis meses de amamentação, as taxas de gravidez cumulativas variaram de 0,9 a 1,2%. Contudo, aos 12 meses, as taxas de gravidez subiram até 7,4%. Ao usar a lactação como método de controle da natalidade, a mãe deve fornecer a amamentação como única forma de alimentação do bebê. Alimentos suplementares podem alterar o padrão de lactação e a intensidade da sucção do bebê, que secundariamente pode afetar a supressão da ovulação. Além disso, a amenorreia deve ser mantida. Por fim, o método deve ser praticado como única forma de controle de natalidade para um máximo de seis meses após o nascimento. Se outra gravidez é indesejada, a maioria dos profissionais aconselha as mulheres lactantes a usar um método contraceptivo confiável iniciando três meses após o parto.

Van der Wijden C, Kleijnen J, Van den Berk T. Lactational amenorrhea for family planning. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001329. PMID: 14583931.

PRESERVATIVO MASCULINO

O preservativo, serve como cobertura para o pênis durante a relação sexual e previne a deposição de sêmen na vagina. O material mais comum usado para a fabricação do preservativo masculino é o látex, embora os preservativos disponíveis também sejam feitos de material de poliuretano e intestino de carneiro. As vantagens do preservativo são que ele fornece uma contracepção altamente efetiva e barata, bem como proteção contra doenças sexualmente transmissíveis (DST). Alguns preservativos agora contêm um espermicida, o que pode conferir proteção adicional contra a falha, em particular se o preservativo furar. Dada a preocupação sobre DST, incluindo o HIV, o uso de preservativo deve ser recomendado para todos os casais, com exceção daqueles que estão em uma relação mutuamente monogâmica.

O preservativo provavelmente é o contraceptivo mecânico mais amplamente usado no mundo hoje. Os preservativos compostos de látex ou poliuretano são impermeáveis ao espermatozoário e à maioria dos organismos bacterianos e virais que causam DST ou infecção por HIV. Contudo, o preservativo de intestino de carneiro, menos comumente usado, não é impermeável a esses organismos. A falha de todos os preservativos resulta das imperfeições de fabricação (aproximadamente 3 em 1.000); erros de técnica, como aplicação do preservativo após algum sêmen ter vazado como resultado da inaptidão de retirar antes da detumescência. No emprego tradicional, as taxas de falha com os preservativos variam de 10 a 30% no primeiro ano de utilização.

Quando se deseja uma maior efetividade contraceptiva, um segundo método, como geleia ou esponja vaginal contraceptiva, deve ser usado em conjunto com o preservativo. Esta combinação reduz significativamente as chances de falha no preservativo



▲ **Figura 58-1** O preservativo feminino.

devido a deficiências mecânicas ou técnicas. Nenhuma associação tem sido estabelecida entre o uso de contraceptivos vaginais (espermicidas) e a ocorrência de malformações congênitas se a gravidez ocorrer.

PRESERVATIVO FEMININO

O preservativo feminino (Fig. 58-1) é composto de um fino material de poliuretano com 2 anéis flexíveis em cada extremidade. Um anel se encaixa na profundidade da vagina e o outro anel se situa fora da vagina próximo ao introito. Os preservativos femininos têm a vantagem de estarem sob o controle da parceira e oferecem proteção contra DST. As desvantagens significativas podem ser seu custo e volume. As comparações do preservativo feminino com outros métodos de barreira femininos como o diafragma e capuz cervical indicam que as taxas típicas de falha no uso são comparáveis. A probabilidade de 6 meses de falha durante o uso adequado do preservativo é de 2,6%, que é muito mais baixa do que a previsão inicial de 15%. O uso adequado do preservativo feminino pode reduzir o risco anual de contrair o HIV em mais de 90%.

Bounds W. Female condoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997;2:113-116. PMID: 9678099.

Gilliam ML, Derman RJ. Barrier methods of contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:841-858. PMID: 11091990.

Kulig J. Condoms: the basics and beyond. *Adolesc Med* 2003;14:633-645. PMID: 15122165.

DIAFRAGMA VAGINAL

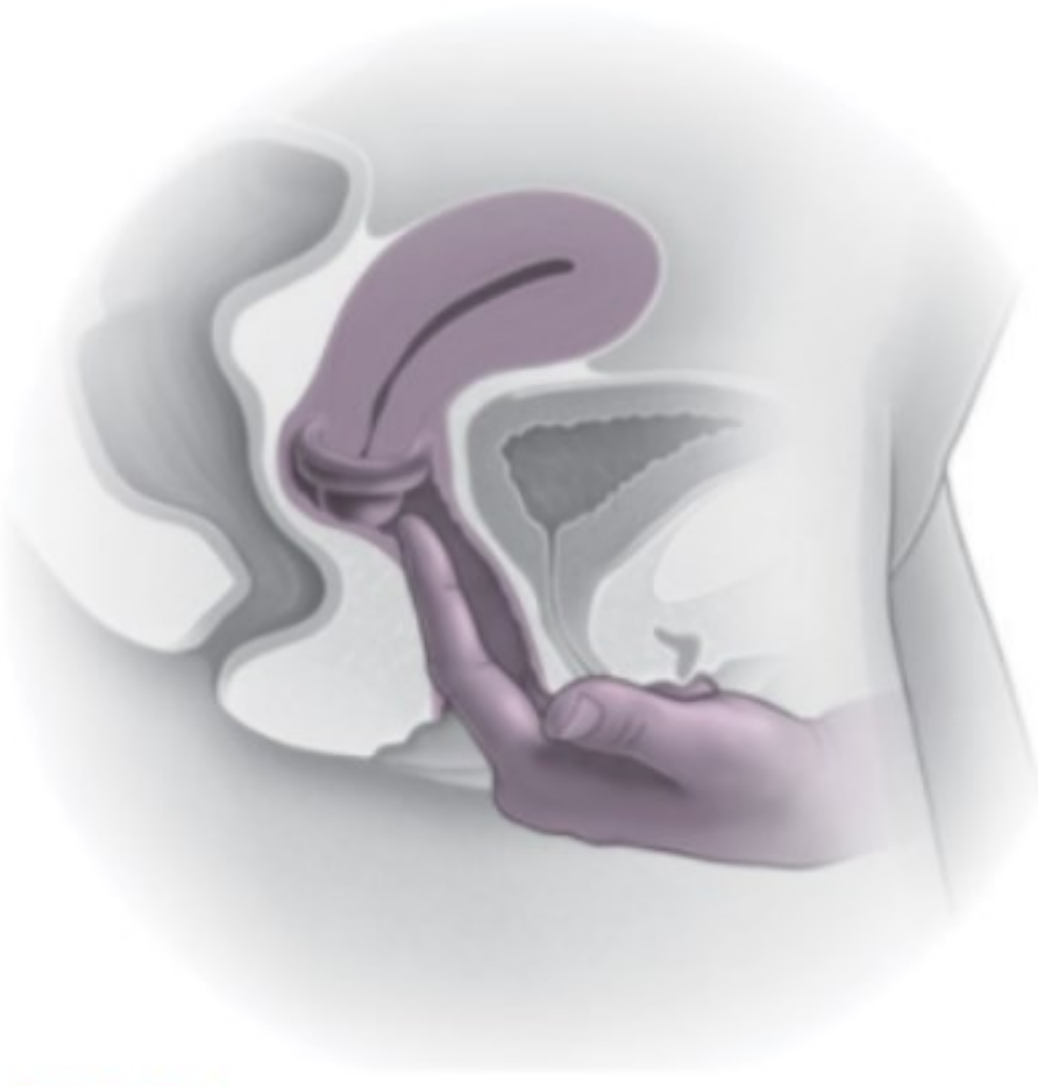
O diafragma (Fig. 58-2) é uma barreira mecânica entre a vagina e o canal cervical. Os diafragmas são anéis circulares variando de 50-105 mm de diâmetro. Eles são projetados para encaixar-se no fundo de saco vaginal e cobrir a cérvix. Embora os designs variem, a versão em formato de arco com mola provavelmente é a



▲ **Figura 58-2** O diafragma.

mais fácil para a maioria das mulheres usarem. Um gel ou creme contraceptivo deve ser colocado na porção cervical do diafragma antes da inserção, porque o dispositivo é ineficaz sem isso. Esta medicação também serve como lubrificante para a inserção do dispositivo. O gel adicional deve ser introduzido na vagina e ao redor do diafragma após este estar firmemente no lugar. O diafragma pode ser inserido em até 6 horas antes da relação sexual e deve ser deixado no lugar por pelo menos 6-24 horas após a relação sexual. Quando o diafragma é de tamanho adequado (como determinado pelo exame pélvico e ensaio com anéis de encaixe) e é usado conforme as orientações, a sua taxa de falha é tão baixa quanto 6 gestações por 1.000 mulheres por ano de exposição. Com o uso típico, contudo, a taxa de gravidez é de 15-20 gestações por 100 mulheres-anos. O diafragma carrega as desvantagens de requerer o encaixe por parte de um médico ou pessoal paramédico treinado e a necessidade de antecipar o desejo pela contracepção. As alterações de peso e apresentações podem mudar o diâmetro vaginal. Portanto, o encaixe do diafragma à usuária deve ser avaliado anualmente durante o exame pélvico de rotina. As falhas podem resultar do encaixe inadequado ou colocação e deslocamento do diafragma durante a relação sexual. Ele não pode ser usado efetivamente por mulheres com relaxamento pélvico significativo, um útero nitidamente retrovertido ou antevertido ou uma vagina encurtada. Assim como os preservativos, os diafragmas oferecem proteção contra as DSTs. Os únicos efeitos colaterais são irritação da parede vaginal, geralmente com o uso inicial ou se o dispositivo encaixar-se muito firmemente, e um aumento no risco de infecções no trato urinário devido à pressão da borda contra a uretra e a alterações na composição da flora vaginal.

Allen RE. Diaphragm fitting. *Am Fam Physician* 2004;69:97-100. PMID: 14722874.



▲ **Figura 58-3** Capuzes cervicais.

CAPUZ CERVICAL

Os capuzes cervicais (Fig. 58-3) são pequenos diafragmas em formato de cálice colocados sobre o colo uterino que são mantidos no local pela sucção. Para fornecer uma barreira bem-sucedida contra o esperma, eles devem se encaixar firmemente sobre o colo uterino. Devido à variabilidade no tamanho cervical, a individualização é essencial. Confeccionar o capuz para encaixar em cada colo uterino é dificultoso, limitando em grande parte a utilidade prática do método. Além disso, muitas mulheres são incapazes de sentir seu próprio colo uterino e assim têm grande dificuldade em colocar o capuz corretamente sobre ele. Devido a esses problemas, o capuz cervical possui poucas vantagens sobre o diafragma vaginal tradicional. Embora alguns defensores do capuz cervical recomendem que ele permaneça no local por 1 ou 2 dias por vez, uma secreção fétida muitas vezes se desenvolve após aproximadamente 1 dia de uso. Com a utilização adequada, a eficácia do capuz cervical é similar àquela do diafragma, com o deslocamento sendo a causa mais frequentemente citada de falha em muitos registros. O capuz deve ser deixado no local por 8-48 horas após a relação sexual e a sua colocação adequada sobre o colo uterino deve ser confirmada pelo autoexame digital após cada relação sexual.

PREPARAÇÕES ESPERMICIDAS

Geleias vaginais espermicidas, cremes, géis, supositórios, esponja vaginal, além de terem efeito tóxico sobre o esperma, agem como barreira mecânica à entrada de esperma no canal cervical. O único espermicida disponível nos Estados Unidos contém nonoxinol-9, que é um surfactante de cadeia longa tóxico aos espermatozoides. Os espermicidas podem ser usados isolados ou em conjunto com um diafragma ou preservativo. Algumas

pílulas e supositórios requerem poucos minutos para a dispersão adequada por toda a vagina e as falhas podem resultar se a dispersão não puder ocorrer. Em geral, quando usados isolados, os espermicidas têm uma taxa de falha de aproximadamente 15% por ano com o uso adequado, mas o dobro desta taxa com o uso típico. Estes agentes químicos podem irritar a mucosa vaginal e a genitália externa. Uma evidência recente indica que os espermicidas contendo nonoxinol-9 não são efetivos na prevenção de gonorreia cervical, clamídia ou infecção por HIV. Além disso, o uso frequente de espermicidas contendo nonoxinol-9 sem uma barreira tem estado associado com lesões genitais que podem estar ligadas ao aumento no risco de transmissão de HIV.

Raymond EG, Chen PL, Luoto J. Contraceptive effectiveness and safety of five nonoxynol-9 spermicides: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;103:460-439. PMID: 14990402.

Richardson BA. Nonoxynol-9 as a vaginal microbicide for prevention of sexually transmitted infections. *JAMA* 2002;287:1171-1172. PMID: 11879115.

ABSTINÊNCIA PERIÓDICA

Sabe-se há bastante tempo que as mulheres são férteis por apenas alguns dias do ciclo menstrual. O método de contracepção da abstinência periódica (planejamento familiar rítmico ou natural) requer que a relação sexual seja evitada durante o período no ciclo quando o óvulo fertilizável e o esperma móvel podem se encontrar no oviduto. A fertilização ocorre dentro da trompa e o óvulo permanece na trompa por aproximadamente 1-3 dias após a ovulação; em razão disso, o período fértil é a partir do momento da ovulação a 2-3 dias após isso.

A predição acurada ou a indicação da ovulação é essencial para o sucesso do método da abstinência periódica. Os dados provenientes de pesquisas em países desenvolvidos e em desenvolvimento executadas durante a década passada indicam que o uso de métodos de planejamento familiar natural varia de 0 a 11%. As taxas de gravidez variam, mas a maioria dos estudos confiáveis registra taxas de gravidez em tábuas de vida de 1 ano entre 10 e 25 por 100 anos-mulheres.

1. O **método do calendário** prediz o dia da ovulação por meio de uma fórmula baseada no padrão menstrual registrado durante um período de vários meses. A ovulação normalmente ocorre 14 dias antes do primeiro dia do período menstrual seguinte. O intervalo fértil deve ser presumido como se estendendo de pelo menos 2 dias antes da ovulação para não menos que 2 dias após a ovulação. Um salto de 1-2 dias de abstinência em ambos os casos aumenta a probabilidade de sucesso. O uso bem-sucedido dessa abordagem é baseado no conhecimento de que a fase lútea de um ciclo menstrual é relativamente constante em 14 dias para uma mulher normal. Além disso, para esta abordagem ter êxito como única forma de contracepção, requerem-se ciclos menstruais regulares de modo que os vários esquemas de tempo tenham validade. Embora este seja o método de abstinência periódica mais comumente usado, ele também é o menos confiável, com taxas de falha de até 35% em 1 ano.

2. Uma abordagem um tanto quanto mais eficaz à abstinência periódica é o **método da temperatura**, uma vez que a evidência mais confiável de ovulação pode ser obtida pelo registro da temperatura corporal basal (TCB). A temperatura vaginal ou retal deve ser registrada ao acordar pela manhã antes que qualquer atividade física seja iniciada. Embora seja com frequência perdida, uma leve queda na temperatura ocorre 24-36 horas após a ovulação. A temperatura sobe então abruptamente em cerca de 0,3-0,4°C e permanece neste platô pelo restante do ciclo. O terceiro dia após o início da temperatura elevada é considerado o final do período fértil. Por uma questão de confiabilidade, deve-se ter cuidado por parte da mulher para garantir que TCBs reais sejam registradas (i.e., que elevações de temperatura de outra causa como febre não forneçam uma informação errada). Uma limitação distinta desta técnica é que a predição do momento da ovulação em qualquer determinado ciclo é retrospectiva, tornando difícil prever o início do período fértil.
3. O **método de temperatura e calendário combinados** usa aspectos dos dois métodos para prever com mais certeza o momento da ovulação. As taxas de falha de apenas cinco gestações por 100 casais por ano foram registradas em estudos de casais bem-motivados.
4. O **método do muco cervical (Billings)** usa mudanças nas secreções do muco cervical enquanto afetadas pelas alterações hormonais do ciclo menstrual para prever a ovulação. Começando vários dias antes e até logo após a ovulação, o muco se torna fino e aquoso, enquanto em outras ocasiões o muco é espesso e opaco. As mulheres que usam esta abordagem são treinadas a avaliar seu muco em uma base diária. As taxas de sucesso são similares àquelas descritas para a temperatura combinada e o método do calendário. As vantagens desta abordagem incluem uma simplicidade relativa e não há necessidade de tabela. As desvantagens incluem dificuldade

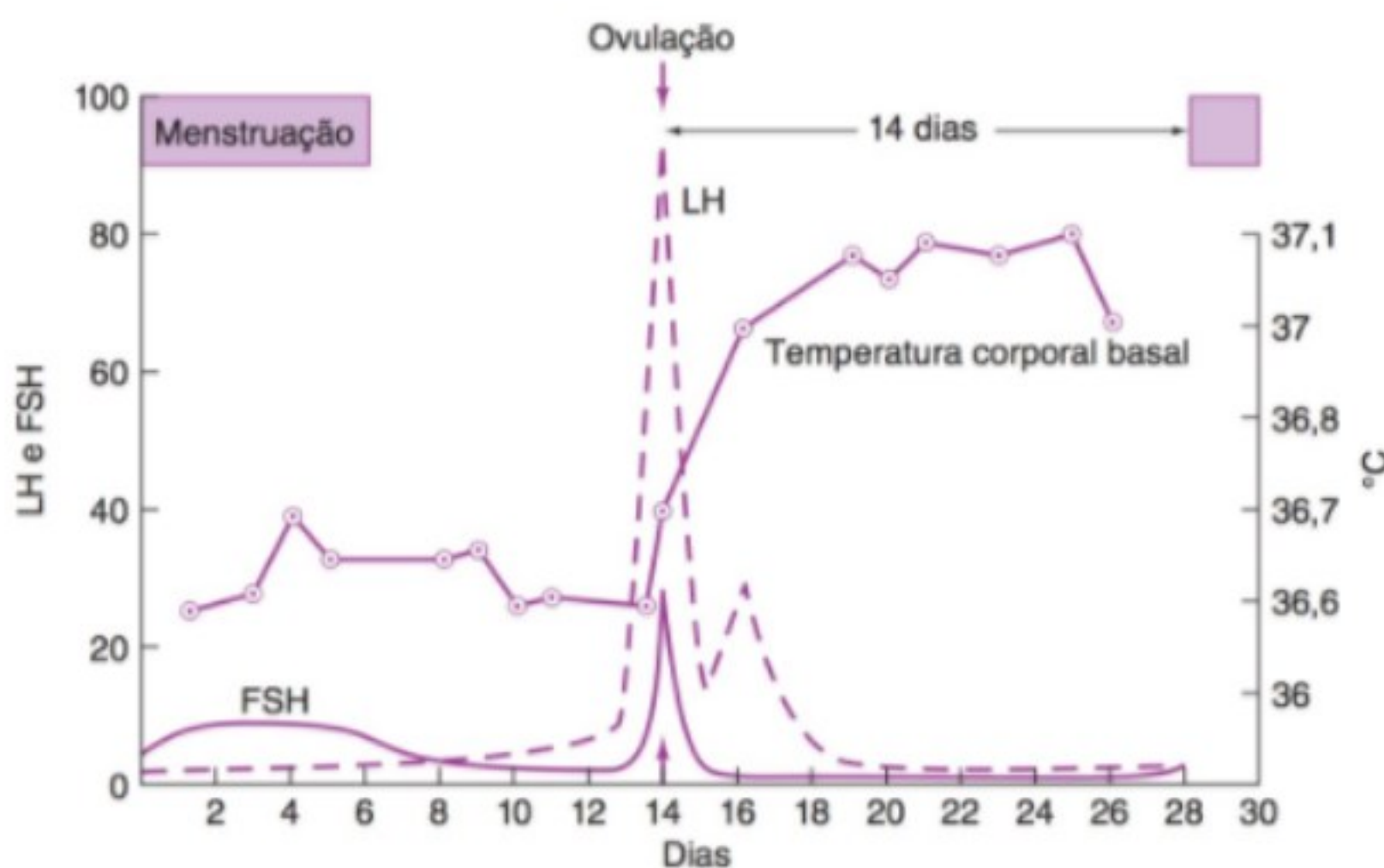
na avaliação do muco na presença de infecção vaginal e a relutância de algumas mulheres em avaliar essas secreções.

5. O **método sintotérmico**, se usado de modo correto, é provavelmente o mais efetivo de todas as abordagens de abstinência periódica. Ele combina aspectos dos métodos do muco cervical e da temperatura. Além disso, os sintomas que podem ocorrer um pouco antes da ovulação, como intumescimento e edema vulvar, são usados como adjuntos à ovulação.

O método mais preciso para determinação do momento da ovulação é demonstrar o pico do LH nos espécimes do soro. Devido ao custo e ao tempo dispendidos para as medidas seriadas do nível do LH que são essenciais para indicar uma elevação abrupta, este método é impraticável enquanto opção de controle da natalidade. Ele é valioso no tratamento da infertilidade, todavia, quando o tempo favorável para as relações sexuais ou inseminação artificial é de suma importância.

A Figura 58-4 mostra as relações entre ovulação, TCB, níveis séricos de LH e FSH e menstruações. Pelo menos 20% das mulheres férteis têm variação suficiente em seus ciclos para que a predição confiável de seu período fértil seja impossível.

Estudos epidemiológicos de mulheres usando a abstinência periódica têm sugerido um aumento na incidência de anomalias congênitas, como anencefalia e síndrome de Down, entre crianças resultando de gestações não planejadas. Experimentos com animais têm mostrado resultados de fertilização atrasados com uma incidência aumentada de aneuploidia e poliploidia na prole, sugerindo, deste modo, uma possível explicação para anomalias fetais idênticas em seres humanos. Contudo, apesar da explanação teórica para a ocorrência desses defeitos no nascimento, é importante reconhecer que grande parte dos dados está sujeita a desvios, e aferir que essas associações teriam sido conclusivamente provadas seria inadequado.



▲ **Figura 58-4** Relações entre ovulação, temperatura corporal basal e hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) surgem no ciclo menstrual normal.

CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS

Os contraceptivos orais, quando colocados em uso geral em 1960, anunciaram a era moderna da contracepção. Eles fornecem estrogênio, etinilestradiol e progestogênio. Os progestogênios mais comumente usados nos Estados Unidos são os estranos: noretindrona, acetato de noretindrona; os gonadotróficos: levonorgestrel, desogestrel e norgestimato; e a drospirenona análoga da espironolactona. Quando foram primeiro desenvolvidos, os dois principais esquemas de contracepção oral eram o combinado e o sequencial. O método sequencial foi abandonado nos Estados Unidos porque vários estudos mostraram uma incidência mais alta que o normal de câncer endometrial em mulheres que usavam este método de contracepção. No método combinado mais comumente usado, as pílulas contendo estrogênio e progestogênio são ingeridas todos os dias durante 21 dias, seguidas por 7 dias de pílulas de placebo, tempo durante o qual a maioria das mulheres sofre sangramento de privação. Durante as últimas décadas, o conteúdo de estrogênio tem sido reduzido em uma proporção de 3 a 4 vezes, de modo que a dose atual de etinilestradiol varie entre 15 e 35 µg. De maneira similar, o conteúdo de progestogênio foi substancialmente reduzido. No uso geral, o esquema combinado começa com o início do ciclo menstrual ou no domingo mais próximo ao início da menstruação. Como a maioria das preparações contraceptivas é embalada em esquemas de 28 dias, a abordagem de início no domingo pode ser mais fácil de acompanhar para algumas mulheres. Contudo, uma boa prática é recomendar o uso de uma forma adicional de contracepção durante a primeira semana do ciclo, de modo a maximizar a eficácia. Recentemente, alguns profissionais têm iniciado uma abordagem na qual as pílulas de controle de natalidade são iniciadas no dia da visita ao consultório médico, se a gravidez for improvável. Parece que esta abordagem pode reduzir as gestações não desejadas. Contudo, uma contracepção de emergência é requerida por pelo menos sete dias após o início do método. Com as preparações contraceptivas orais padrão, o sangramento de privação pode ser esperado em 3-5 dias após a conclusão do esquema de três semanas das pílulas ativas.

A mais recente abordagem com contraceptivos orais combinados é administrar as pílulas ativas por um período prolongado de tempo, causando períodos extensos de amenorreia (uso estendido do esquema). Uma preparação de 84 dias de pílulas ativas seguida por sete dias sem as pílulas foi aprovada em 2003 pela US Food and Drug Administration (FDA). O uso contínuo de uma fórmula de 30 µg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona durante 126 dias foi de acordo com o relatado seguro, eficaz e bem aceito pelas usuárias. Embora esta abordagem seja projetada para reduzir o número de episódios de sangramento de privação para 3-4 por ano, um número significativo de mulheres sofre de sangramento irregular, especialmente durante os primeiros dias do ciclo. Em 2007, a FDA aprovou para uso um contraceptivo oral de uso estendido (etinilestradiol/levonorgestrel 20 µg/90 µg) que é projetado para 365 dias de uso contínuo. A taxa de gravidez atribuível à falha no método em um grande ensaio comparativo de mulheres saudáveis, sexualmente ativas durante o tratamento em 12 meses foi 15 por 2.134 mulheres (Índice de Pearl ajustado 1,26 por 100 mulheres-anos de uso). Não houve

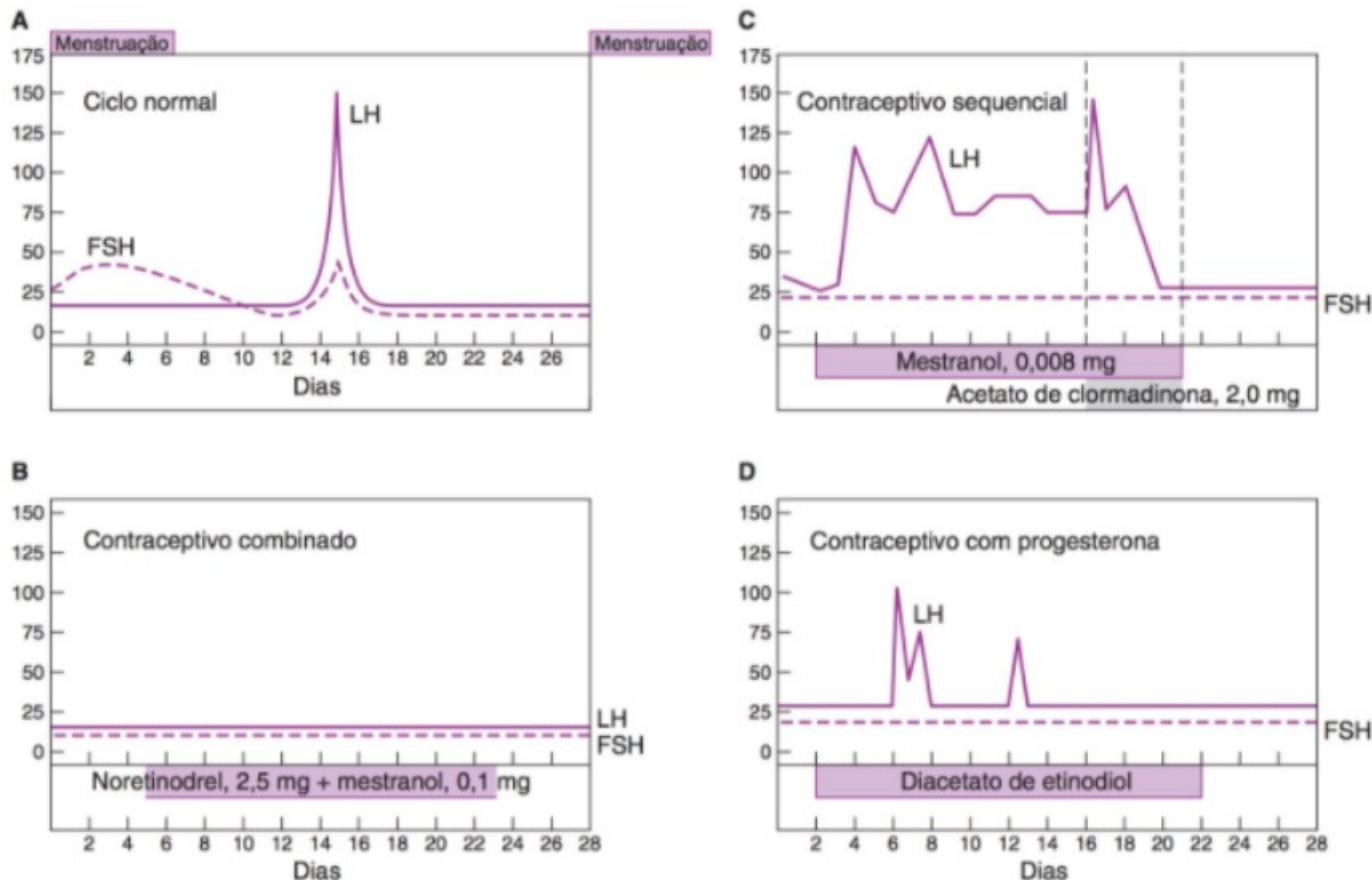
diferenças nas taxas de gravidez durante 12 meses entre o uso contínuo e o uso cíclico em um ensaio pequeno, randomizado, não cego. Em ensaios pequenos, as mudanças hormonais e de ultrassonografia indicativas de ovulação reintegrada ocorreram dentro de um mês da interrupção do fármaco, e a menstruação começou novamente na maioria das mulheres em 90 dias. A incidência de efeitos colaterais foi similar nos esquemas de uso contínuo e cíclicos.

Os níveis séricos de FSH e LH durante todo o ciclo menstrual são mostrados na Figura 58-5A. Durante um tipo cíclico sob o esquema contraceptivo oral combinado (Fig. 58-5B), não há aumento durante a primeira metade do ciclo; assim, o crescimento do folículo dominante e a ovulação não ocorrem e não existem alterações no ciclo médio dos níveis de FSH e LH. Os contraceptivos orais mudam a consistência do muco cervical, resultando em menor penetração do esperma; tornam o revestimento endometrial menos receptivo à implantação e alteram o transporte tubário do esperma e oócitos. Durante o esquema contraceptivo oral sequencial (Fig. 58-5C), o estrogênio estimula a secreção do LH de uma maneira irregular. Não há aumento inicial concomitante no nível de FSH quando há a adição de um progestogênio, e outro aumento no LH é produzido. Quando um esquema apenas com progestogênio (Fig. 58-5D) é seguido (ver Pílulas contendo Apenas Progestogênio), existem vários aumentos no LH, mas nenhuma mudança significativa nos níveis de FSH.

Uma pesquisa detalhada de dados registrados indica que o retorno da fertilidade nas antigas usuárias de contraceptivo oral (os dois esquemas, o cíclico e estendido/contínuo) que interrompem o uso de modo a engravidar é comparável com aquele observado com outros métodos de contracepção.

► Vantagens

Os benefícios que são razoavelmente estabelecidos incluem redução no risco de câncer ovariano e endometrial, de gravidez ectópica, de doença inflamatória pélvica (DIP), de distúrbios menstruais, de doença mamária benigna e acne. Os benefícios emergentes incluem proteção contra a perda de densidade mineral óssea, o desenvolvimento de câncer colorretal e a progressão da artrite reumatoide. Os estudos observacionais múltiplos têm documentado que os contraceptivos orais combinados diminuem o risco de câncer ovariano em 40-80% e de câncer endometrial em aproximadamente 50%. Estes efeitos ocorrem após 1 ano de uso e a proteção persiste por um período significativo após o uso do contraceptivo oral ser interrompido. Os contraceptivos orais também reduzem o risco de gravidez ectópica em aproximadamente 90% e o risco de salpingite aguda em até 50-80% em alguns estudos, embora outras pesquisas sugiram que a proteção ocorra a uma extensão menor. Contudo, as pílulas de controle de natalidade não oferecem proteção contra infecções do trato inferior como gonorreia ou clamídia. Os contraceptivos orais reduzem a perda sanguínea menstrual, bem como a dismenorreia. Há uma diminuição global de 30-50% nas condições fibrocísticas benignas da mama. Ensaio randomizados controlados por placebo têm demonstrado uma redução nas lesões por acne com algumas preparações contraceptivas orais.



▲ **Figura 58-5** Níveis do soro (em mUI/mL) do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) durante o ciclo menstrual, com e sem a contracepção oral. (A) Durante um ciclo normal sem medicação. (B) Durante um ciclo típico com medicação combinada (ver texto). (C) Durante um ciclo típico com medicação sequencial (ver texto). (D) Durante a medicação apenas com progesterona. (Reproduzida, com permissão, de Odell WD, Moyer DL. *Physiology of Reproduction*. St. Louis, MO: Mosby; 1971).

► Desvantagens e efeitos colaterais

Tem sido dada muita atenção a uma possível relação do uso de contraceptivos orais e a incidência de doença tromboembólica, incluindo embolia pulmonar. A utilização da maioria dos contraceptivos combinados atuais triplica o risco da usuária de tromboembolismo venoso (TEV), de aproximadamente 3 a 9 eventos por 100.000 usuárias anualmente, embora alguns estudos de formulações contendo desogestrel sugiram que o risco pode subir para até 7 vezes. Contudo, é importante reconhecer que, mesmo com os cenários mais desfavoráveis, o risco anualmente atribuível é de aproximadamente 18 eventos adicionais por 100.000 usuárias comparado com as não usuárias de contraceptivos orais combinados. O risco de TEV é intensificado por fatores de risco como trauma recente na perna, cirurgia pélvica, estase (mas não varizes) e a presença de mutação conhecida como fator V de Leiden. Embora a presença desta última anormalidade de coagulação eleve acentuadamente o risco da usuária de TEV, o risco absoluto é ainda baixo, de modo que o rastreamento de rotina para distúrbio entre todas as potenciais usuárias de contraceptivo oral não seria efetivo.

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma rara condição que ocorre entre usuárias de contraceptivos orais combinados, apenas

na presença de fatores de risco como hipertensão, diabetes, dislipidemia grave e, em particular, tabagismo. A idade acima dos 35 anos e o tabagismo também agem sinergisticamente para aumentar o risco; assim, a prescrição de contraceptivos combinados a mulheres com mais de 35 anos que fumam não é recomendada. Contudo, mesmo com um risco relativo de 20 a 30 vezes de IAM entre usuárias de contraceptivos orais combinados que são fumantes, este risco equaciona-se a apenas um máximo de 500-600 eventos por milhões de mulheres-anos. Contudo, diferente do tromboembolismo venoso, no qual a taxa de fatalidade de caso no grupo de idade reprodutiva é menor que 1%, a taxa de fatalidade de caso para IAM é de aproximadamente 50%.

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma rara condição entre mulheres no grupo de idade reprodutiva, com o AVE hemorrágico um tanto mais comum que o AVE isquêmico. Entre as mulheres não fumantes, as taxas variam de 6-46 eventos por milhão de mulheres-anos; o uso de contraceptivo oral combinado aumenta este risco apenas se fatores de risco como idade, tabagismo, cefaleia do tipo enxaqueca (para o AVE isquêmico, mas não para o hemorrágico) e especialmente hipertensão estiverem presentes. Em geral, o risco relativo de AVE varia entre duas a dez vezes, dependendo do número de fatores de risco presentes.

Embora o câncer de colo uterino entre usuárias de contraceptivos orais tenha sido assunto de preocupação, um problema maior com muitos estudos que tentam examinar esta relação são fatores de confusão como vários parceiros sexuais, idade na primeira relação sexual e frequência da atividade sexual e o uso concomitante de métodos contraceptivos de barreira. Uma recente metanálise determinou que o risco de câncer de colo uterino entre usuárias de contraceptivo oral comparado com não usuárias aumentou com a duração do uso, atingindo um risco relativo de aproximadamente 4 após 10 anos. Durante várias décadas, têm se demonstrado preocupação sobre a possível associação entre uso de contraceptivo oral e câncer de mama. Em 1996, um projeto colaborativo representando uma nova análise de 54 estudos demonstrou que, para as usuárias atuais de contraceptivos orais, o risco relativo de câncer de mama comparado com mulheres que nunca usaram contraceptivos orais foi 1,24. Este pequeno aumento no risco persistiu por aproximadamente 10 anos após a interrupção do contraceptivo oral, com o risco essencialmente desaparecendo após este período de tempo. Além disso, não houve efeito global do uso de contraceptivo oral em relação à dosagem, fórmula específica, duração do uso, idade do primeiro uso, idade no momento do diagnóstico de câncer ou história familiar de câncer de mama. O padrão de desaparecimento do risco após 10 anos acoplado com a tendência para a doença localizada sugere que o efeito global pode representar desvio de detecção ou talvez um efeito promocional. Outro estudo de controle de caso recente, com base em uma grande população, mostrou que nem o uso atual nem o uso passado de qualquer tipo de contraceptivo oral aumentou o risco de câncer de mama comparado com os controles com base na população. Mais ainda, os resultados não variam de acordo com fatores de risco potenciais como dose de estrogênio, duração do uso, história familiar de câncer de mama ou idade no início do uso. Outros problemas infrequentes ocasionalmente observados com o uso de contraceptivo oral incluem hipertensão, colelitíase e tumores hepáticos benignos. Contudo, nenhum desses problemas ocorre com frequência suficiente para ser de significativa preocupação à maioria das usuárias.

Como as atuais formulações estão associadas com reduções significativas no risco de sérias sequelas, o controle do efeito colateral será, no futuro, de grande importância para a maioria das usuárias. Além disso, estudos têm mostrado que a adesão é afetada pela ocorrência de efeitos colaterais e que esses problemas “menores”, particularmente *spotting* e hemorragia de escape, são responsáveis por aproximadamente 40% das interrupções. Cerca de 10-20% das mulheres sofrem sangramento intermenstrual, incluindo hemorragia de escape e *spotting*, nos primeiros meses de uso. Com as fórmulas atuais, esses problemas estabilizam-se após aproximadamente 6 meses e são observados em apenas aproximadamente 5% das usuárias. Falhas nos períodos menstruais ou amenorreia são relativamente infrequentes e de pouca significância clínica, com exceção de que estes problemas podem originar preocupações sobre a falha contraceptiva. A náusea pode ser observada em até 10% das usuárias; bem como no sangramento intermenstrual, isto é um efeito de duração que cai rapidamente após vários meses de uso. Cefaleia e ganho de peso significativos são bem menos

frequentes do que registrado com as preparações de dosagem mais alta.

As contraindicações para o uso de contraceptivos orais incluem gravidez; sangramento vaginal não diagnosticado; história prévia de TEV, IAM ou AVE; mulheres sob risco aumentado de sequelas cardiovasculares, como o lúpus eritematoso sistêmico, diabetes não controlado ou hipertensão e tabagistas com mais de 35 anos de idade; câncer de mama atual ou prévio e doença hepática aguda.

Como a adesão e a clara compreensão de como ingerir contraceptivos orais são importantes para o seu uso bem-sucedido, os profissionais da saúde devem reservar um tempo na consulta inicial para explicar a embalagem do medicamento que está sendo prescrito, discutir os efeitos colaterais, rever como iniciar o primeiro ciclo e discutir o que fazer quando a paciente se esquecer de tomar as pílulas. Deve ser enfatizado que a bula do medicamento fornece úteis informações sobre estes tópicos. Além disso, as usuárias devem ser estimuladas a contatar seu médico ou alguém no consultório ou clínica que esteja familiarizado com estes contraceptivos orais se ocorrerem problemas. Por fim, elas devem ser aconselhadas a usar formas alternativas de contracepção se o uso de contraceptivo oral for interrompido devido ao esquecimento de tomar as pílulas ou à ocorrência de efeitos colaterais.

O Quadro 58-1 lista os contraceptivos atualmente disponíveis e seus conteúdos.

► Pílula contendo apenas progesterona (minipílula)

Vários estudos têm demonstrado que uma pequena quantidade diária de progesterona isolada, geralmente noretindrona ou levonorgestrel, fornece uma proteção razoavelmente boa contra a gravidez sem supressão da ovulação. O método possui inúmeras vantagens: os efeitos colaterais atribuíveis ao componente de estrogênio de contraceptivos orais convencionais são eliminados, porque nenhum estrogênio é administrado e nenhuma sequência especial de ingestão de pílula é necessária porque a minipílula é ingerida todos os dias. Embora o mecanismo de ação das pílulas contendo apenas progesterona não seja conhecido, postula-se que o muco cervical se torna menos permeável ao esperma e que a atividade endometrial sai da fase, de modo que a nidação é impedida mesmo que a fertilização ocorra. Nos ensaios clínicos, os contraceptivos contendo apenas progesterona resultam em uma taxa de gravidez de aproximadamente 2-7 gestações por 100 mulheres-anos. Diferente dos contraceptivos orais combinados, que permitem uma determinada margem de erro e esquecimento por parte da paciente, os agentes da minipílula devem ser ingeridos prontamente todos os dias. Mesmo um atraso de 2-3 horas diminui a efetividade contraceptiva para as próximas 48 horas. As progesteronas administradas isoladas estão associadas com efeitos colaterais, em particular sangramento irregular. Os contraceptivos contendo apenas progesterona são ideais para mulheres às quais o estrogênio é contraindicado. As candidatas ideais incluem mulheres mais velhas que fumam; mulheres com anemia da célula falciforme, deficiência mental, cefaleia do tipo enxaqueca, hipertensão ou lúpus eritematoso sistêmico; ou mulheres que estão amamentando.

Quadro 58-1 Agentes contraceptivos orais em uso

	Estrogênio (mg)	Progestogênio (mg)
Pilulas de combinação		
Loestrin 1/20	Etinilestradiol 0,02	Acetato de noretindrona 1
Loestrin 1,5/30	Etinilestradiol 0,03	Acetato de noretindrona 1,5
Ovcon-35	Etinilestradiol 0,035	Noretindrona 0,4
Brevicon	Etinilestradiol 0,035	Noretindrona 0,5
Modicon		
Nordette	Etinilestradiol 0,03	Levonorgestrel 0,15
Ortho-Cept, Desogen	Etinilestradiol 0,30	Desogestrel 0,15
Ortho-Cyclen	Etinilestradiol 0,35	Norgestimato 0,25
Lo/Ovral	Etinilestradiol 0,03	DL-Norgestrel 0,3
Ovral	Etinilestradiol 0,05	DL-Norgestrel 0,5
Demulen 1/50	Etinilestradiol 0,05	Diacetato de etinodiol 1
Demulen 1/35	Etinilestradiol 0,35	Diacetato de etinodiol 1
Ovcon 50	Etinilestradiol 0,05	Noretindrona 1
Ovcon 35	Etinilestradiol 0,35	Noretindrona 0,4
Norinyl 1/50	Mestranol 0,05	Noretindrona 1
Norinyl 1/35	Etinilestradiol 0,35	Noretindrona 1
Ortho-Novum 1/50		
Ortho-Novum 1/35	Etinilestradiol 0,35	Noretindrona 0,4
Alesse	Etinilestradiol 0,20	Levonorgestrel 0,1
Levlite	Etinilestradiol 0,20	Levonorgestrel 0,1
Levlen	Etinilestradiol 0,30	Levonorgestrel 0,15
Nordette	Etinilestradiol 0,30	Levonorgestrel 0,15
Yasmin	Etinilestradiol 0,30	Drospirenona 3
Yaz	Etinilestradiol 0,20	Drospirenona 3*
Pilulas de combinação — dose múltipla		
Bifásica		
Ortho-novum 10/11		
Dia 1-10	Etinilestradiol 0,035	Noretindrona 0,5
Dia 11-21	Etinilestradiol 0,035	Noretindrona 1
Jenest-28		
Dia 1-7	Etinilestradiol 0,35	Noretindrona 0,5
Dia 8-21	Etinilestradiol 0,35	Noretindrona 1
Mircette		
Dia 1-21	Etinilestradiol 0,20	Desogestrel 0,15
Dia 22-26	Etinilestradiol 0,10	Nenhum

(continua)

Quadro 58-1 Agentes contraceptivos orais em uso (*continuação*)

	Estrogênio (mg)	Progestogênio (mg)
Trifásica		
Tri-Norinyl		
Dia 1-7	Etinilestradiol 0,035	Noretindrona 0,5
Dia 8-16	Etinilestradiol 0,035	Noretindrona 1
Dia 17-21	Etinilestradiol 0,035	Noretindrona 0,5
Dia 22-28		Placebo
Triphasil, Tri-Levlen		
Dia 1-6	Etinilestradiol 0,030	Levonorgestrel 0,05
Dia 7-11	Etinilestradiol 0,040	Levonorgestrel 0,75
Dia 12-21	Etinilestradiol 0,030	Levonorgestrel 0,125
Dia 22-29		Placebo
Ortho-Novum 7/7/7		
Dia 1-7	Etinilestradiol 0,035	Noretindrona 0,5
Dia 8-14	Etinilestradiol 0,035	Noretindrona 0,75
Dia 15-21	Etinilestradiol 0,035	Noretindrona 1
Dia 22-28	Etinilestradiol 0,35	Placebo
Ortho-Tri-Cyclen		
Dia 1-7	Etinilestradiol 0,35	Norgestimato 0,180
Dia 8-14	Etinilestradiol 0,35	Norgestimato 0,215
Dia 15-21	Etinilestradiol 0,35	Norgestimato 0,250
Multifásica		
Estrostep Fe		
Dia 1-5	Etinilestradiol 0,20	Noretindrona 1
Dia 6-12	Etinilestradiol 0,30	Noretindrona 1
Dia 13-21	Etinilestradiol 0,35	Noretindrona 1
Natazia (Qlaira)		
2 dias	Valerato de estradiol 3	Dienogeste
5 dias	Valerato de estradiol 2	Dienogeste 2
17 dias	Valerato de estradiol 2	Dienogeste 3
2 dias	Valerato de estradiol 1	Dienogeste
2 dias	Placebo	Dienogeste
Pilulas contendo apenas progesterona		
Micronor		Noretindrona 0,35
Nor-QD		Noretindrona 0,35
Ovrette		DL-Norgestrel 0,075

(continua)

Quadro 58-1 Agentes contraceptivos orais em uso (*continuação*)

	Estrogênio (mg)	Progestogênio (mg)
Esquema estendido		
Seasonale (84 dias)	Etinilestradiol 0,03	Norgestrel 0,15
Seasonique (91 dias)	Etinilestradiol 0,03 Etinilestradiol 0,01	Norgestrel 0,15
Lybrel (365 dias)	Etinilestradiol 0,20	Levonorgestrel 0,09

Observação: Os componentes contendo estrogênio são dispostos em ordem de conteúdo crescente de estrogênio (etinilestradiol e mestranol têm potências similares). Alguns dos contraceptivos orais acima estão disponíveis como medicamentos genéricos.

* Pílulas ativas ingeridas 24 de 28 dias.

► Contracepção de emergência

A contracepção após relação sexual ou de emergência é uma terapia usada para prevenir a gravidez indesejada após a relação sexual sem proteção ou após uma falha no uso adequado do método contraceptivo. Os principais métodos usados para contracepção de emergência incluem contraceptivos orais combinados contendo progestogênio levonorgestrel (também conhecido como método de Yuzpe), pílulas de levonorgestrel administradas isoladas ou o DIU T de cobre 380A. O método hormonal previne a gravidez pelo retardo ou inibição da ovulação ou pelo rompimento da função do corpo lúteo. A formulação hormonal de combinação normal consiste em 100 µg de etinilestradiol e 500-600 µg de levonorgestrel em várias pílulas administradas duas vezes ao dia em intervalos de 12 horas. Sob as recomendações atuais, a primeira dose é administrada dentro de 72 horas da relação sexual. A fórmula apenas com levonorgestrel requer administração de 750 µg de progesterona duas vezes ao dia, também em intervalos de 12 horas. A maioria das autoridades atualmente recomenda uma dose inicial em 72 horas, embora dados sugiram que esta abordagem possa ser efetiva em até 5 dias após a relação sexual. Além disso, os dados sugerem que uma dose simples de 1.500 µg de levonorgestrel possa ser tão efetiva quanto o esquema de duas doses. O DIU pode inibir o implante ou possivelmente interferir com a função espermática. O DIU T 380A é inserido em 7 dias a partir do momento da relação sexual sem proteção.

A náusea ocorre em aproximadamente 50% e o vômito em 20% das usuárias de contracepção oral de emergência hormonal de combinação. A administração de um antiemético (p. ex., meclizina) 1 hora antes pode reduzir este efeito. A abordagem apenas com levonorgestrel está associada a taxas de náusea e vômito que são 50 e 70% mais baixas do que as taxas experimentadas pelas usuárias de contracepção de emergência combinada, respectivamente.

CONTRACEPÇÃO HORMONAL DE AÇÃO PROLONGADA

O acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), uma suspensão aquosa de 6-metil-17-acetoxi-progesterona, tem sido

usado como contraceptivo nos Estados Unidos por pelo menos 4 décadas. A dose normal é 150 mg administrados de modo intramuscular nos músculos glúteo máximo ou deltoide a cada 3 meses. Os mecanismos de ação incluem supressão da ovulação pela inibição do pico de gonadotrofinas, espessamento do muco cervical que impede a ascensão de espermatozoides e afinamento do endométrio de modo que o implante de um blastocisto seja menos provável. Embora rotulado como efetivo por até 13 semanas, a atividade contraceptiva geralmente persiste por aproximadamente 4 meses após uma injeção, permitindo liberdade aos médicos para programarem injeções de acompanhamento. Durante 1 ano de uso, a taxa de falha do uso perfeito é de 0,3 gestações por 100 mulheres-anos, enquanto a taxa de falha com o uso típico é de 3 gestações por 100 mulheres-anos.

O uso de DMPA está associado com vários benefícios à saúde. O risco de gravidez ectópica é significativamente mais baixo entre as usuárias comparado com mulheres que não usam contracepção. O risco de câncer endometrial é reduzido em até 80%, um efeito que é de ação prolongada e aumenta com a duração do uso. Estudos têm mostrado uma redução de até 70% na frequência de crises da célula falciforme; o mecanismo para este efeito não é conhecido. Algumas mulheres com endometriose experimentam melhora dos sintomas com o emprego do DMPA.

O uso do DMPA não aumenta o risco de doença arterial ou venosa. O risco potencial mais significativo associado com o DMPA é uma redução na densidade mineral óssea. Em geral, os estudos prospectivos de pelo menos 1 ano de duração têm mostrado uma redução máxima de 1,5-2,3% na densidade mineral óssea. Nenhum estudo tem mostrado qualquer aumento no risco de fratura. Por fim, estudos retrospectivos têm mostrado melhoras na densidade mineral óssea quando o DMPA foi interrompido. Até mais dados estarem disponíveis, a ingestão adequada de cálcio deve ser estimulada para as usuárias de DMPA, em particular pacientes jovens e usuárias de longa data. O sangramento irregular e o fluxo menstrual prolongado não são incomuns durante os primeiros 6 meses de uso. Contudo, com o uso prolongado, muitas mulheres se tornam amenorreicas e até 70% das usuárias não têm menstruação após 1 ano. Mudanças no humor e depressão foram registradas em associação com o uso de DMPA. No entanto, a maioria dos estudos é sem controle. Embora estudos anteriores sugerissem que as usuárias de DMPA

engordassem em média 2,27 kg após 1 ano de uso, um recente ensaio clínico randomizado demonstrou que o DMPA não estava associado com um ganho de peso significativo ou com mudanças nas variáveis que poderiam levar ao ganho de peso. Por fim, quando as usuárias de DMPA interromperam as injeções em uma tentativa de engravidar, o retorno da terapia basal pode levar em média 10 meses.

► Implantes

Embora atualmente não existam contraceptivos implantáveis disponíveis nos Estados Unidos, ensaios clínicos de um implante de haste única de 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro foram concluídos. Este sistema libera etonogestrel, o principal metabólito de desogestrel, e mantém sua eficácia por até 3 anos. A haste geralmente é inserida na parte superior do braço, usando um trocarte. A remoção é mais fácil do que com outros implantes porque este é um sistema de haste única. O provável mecanismo de ação é similar ao do DMPA. A eficácia global é extremamente alta, sem registro de gestações em mais de 70.000 ciclos de uso. Até o momento não foram registradas maiores complicações. Os efeitos colaterais incluem anormalidades menstruais e ganho de peso.

► Anel vaginal

O anel vaginal (Fig. 58-6) tem aproximadamente 5 cm de diâmetro e 4 mm de espessura. O anel é flexível. Ele libera etinilestradiol e etonogestrel a taxas razoavelmente constantes. O anel é usado durante 3 semanas por mês, embora o reservatório do anel contenha esteroide contraceptivo suficiente para aproximadamente mais 14 dias. O anel mantém sua eficácia mesmo se for removido por até 3 horas, embora ele seja projetado para ser deixado no lugar mesmo durante a relação sexual. As usuárias são instruídas a inserir o anel alto na vagina; o encaixe por parte de um médico não é necessário. A taxa de gravidez global em 1 ano de uso é 0,65 gestações por 100 mulheres-anos.

Não existem dados publicados indicando as taxas de efeitos colaterais maiores ou benefícios contraceptivos potenciais. Contudo, como o anel vaginal contém esteroides que são usados em contraceptivos orais combinados, as taxas de efeitos colaterais sérios podem ser similares, e alguns dos benefícios não contraceptivos podem ocorrer nas usuárias deste método. Os efeitos colaterais menores são similares àqueles observados nas

usuárias de contraceptivos orais combinados, embora a frequência de hemorragia de escape e *spotting* apareça em menor escala. Aproximadamente 10-15% das usuárias registram sintomas relacionados à vagina, como leve desconforto, uma sensação de um corpo estranho, leucorreia, vaginite ou problemas nas relações sexuais. Há registros de que o anel possa ser utilizado em um esquema estendido, embora este esquema não tenha ainda sido aprovado pelas instituições reguladoras.

► Adesivo transdérmico

O adesivo contraceptivo transdérmico tem 20 cm², mais ou menos o tamanho de um pequeno adesivo revestido (*post-it*), consistindo em três camadas. O adesivo contraceptivo transdérmico é projetado para liberar norelgestromina, o metabólito ativo do norgestimato, e etinilestradiol diariamente durante um período de 7 dias. Após 7 dias, o adesivo é removido e um novo adesivo é aplicado a outro local da pele. Três adesivos de 7 dias consecutivos são aplicados em um ciclo triplicado, seguido por um período de 7 dias sem adesivo para permitir o sangramento de privação. Os locais de aplicação incluem as nádegas, parte inferior do abdome, parte externa superior do braço e dorso superior, com exceção das mamas. Como esta é uma preparação de esteroide de combinação, aplicam-se as mesmas contraindicações observadas para o contraceptivo oral combinado.

O adesivo contraceptivo transdérmico tem uma taxa de uso adequado de 0,70 e uma taxa de uso típico de 0,88 gestações por 100 mulheres-anos. Estas taxas são comparáveis às taxas de gravidez atingidas com os contraceptivos orais atuais. Contudo, uma taxa de falha que se aproxima da taxa de falha com o uso típico observada nas usuárias de contraceptivo oral combinado foi notada para mulheres pesando mais de 89,8 kg que utilizaram o adesivo.

Embora poucos relatos tenham documentado as taxas de eventos adversos sérios, deve-se presumir que os eventos e riscos serão similares àqueles observados para os contraceptivos orais combinados. Até agora, um estudo publicado tem indicado que o risco de tromboembolismo venoso é similar àquele do contraceptivo oral. De maneira similar, não existem dados de benefícios não contraceptivos disponíveis. A frequência de efeitos colaterais como cefaleia e náusea é similar àquela observada entre usuárias de contraceptivos orais combinados, embora com adesivos contraceptivos as usuárias tenham reações laterais à aplicação, mais sintomas nas mamas (apenas durante os 2 primeiros ciclos) e mais dismenorreia do que as usuárias de contraceptivo oral combinado. O padrão de sangramento de escape é similar àquele observado com as usuárias de contraceptivo oral. Nenhuma evidência indica que o uso do adesivo influencia o peso corporal. Entre as usuárias, 1,8% das mulheres requereram reposição para o destaque completo e 2,9% dos adesivos se soltaram parcialmente. As taxas de destacamento foram similares para mulheres vivendo em ambientes mais quentes, úmidos e para mulheres que praticavam exercícios vigorosos, natação e sauna comparadas com outras usuárias. Quando os adesivos se destacavam, as usuárias tentavam colocá-los novamente se possível, sem o uso de adesivos ou fitas acessórias. Se o destacamento ocorreu por 24 horas ou menos, o ciclo continua normalmente, com o adesivo trocado durante a mudança diária



▲ Figura 58-6 O anel vaginal.

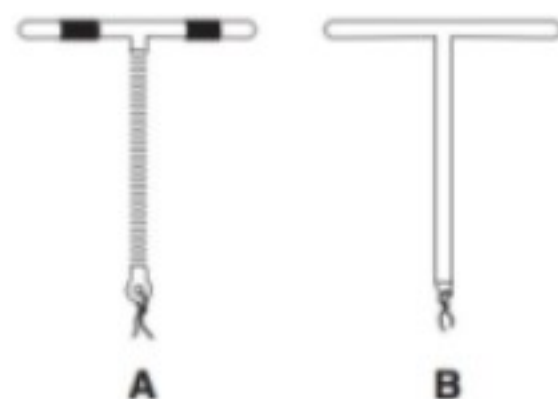
previamente programada. Se o destacamento ocorreu por mais de 24 horas, um novo adesivo deve ser aplicado, a contracepção de emergência deve ser usada durante 1 semana e o dia no qual o novo adesivo é aplicado se torna agora o dia da reposição do adesivo.

- Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003;68:89-96. PMID: 12954519.
- Audet M, Moreau M, Koltun WD, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch versus an oral contraceptive. *JAMA* 2001;285:2347-2354. PMID: 11343482.
- Barreiros FA, Guazzelli CA, de Araújo FF, Barbosa R. Bleeding patterns of women using extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Contraception* 2007;75:204-208. PMID: 17303490.
- Barnhart KT, Schreiber CA. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril* 2009;91:659-663. PMID: 19268187.
- Burkman RT. Cardiovascular issues with oral contraceptives: evidenced-based medicine. *Int J Fertil Womens Med* 2000;45:166-174. PMID: 10831186.
- Burkman RT. The transdermal contraceptive system. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:S49.
- Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:S5-S53. PMID: 15105798.
- Croxatto HB. Clinical profile of Implanon: a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5(Suppl. 2):21-28. PMID: 11246604.
- Darney PD. Implantable contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5(Suppl. 2):2-11. PMID: 11246603.
- Dunn S, Guilbert E, Lefebvre G, et al. Emergency contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:673-687.
- Foidart JM, Sulak PJ, Schellschmidt I, Zimmermann D; Yasmin Extended Regimen Study Group. The use of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in an extended regimen over 126 days. *Contraception* 2006;73:34-40. PMID: 16371292.
- Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception* 2005;71:306-308. PMID: 15792651.
- Kaunitz AM. Current concepts regarding use of DMPA. *J Reprod Med* 2002;47:785-789. PMID: 12380407.
- Jick SS, Kay JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006;73:223-228. PMID: 16472560.
- Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 2006;61:77-82. PMID: 10802271.
- Lara-Torre E. "Quick Start", an innovative approach to the combination oral contraceptive pill in adolescents. Is it time to make the switch? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:65-67. PMID: 15010044.
- Le J, Tsourounis C. Implanon: a critical review. *Ann Pharmacother* 2001;35:329-356. PMID: 11261531.
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-2032. PMID: 12087137.

- Meckstroth KR, Darney PD. Implant contraception. *Semin Reprod Med* 2001;19:339-354. PMID: 11727176.
- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-1092. PMID: 11943255.
- Mulders TMT, Dieben TO. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril* 2001;75:865-870. PMID: 11334895.
- Parsey KS, Pong A. An open-label multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 2000;6:105-111. PMID: 10802275.
- Rosenberg MJ, Burnhill MS, Waugh MS, Grimes DA, Hillard PJ. Compliance and oral contraceptives: a review. *Contraception* 1995;52:137-141. PMID: 7587184.
- Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl estradiol. *Hum Reprod* 2001;16:469-475. PMID: 11228213.
- Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2539-2549. PMID: 16354890.
- Wagstaff AJ. Continuous-use ethinylestradiol/levonorgestrel 20microg/90microg: as an oral contraceptive. *Drugs* 2007;67:2473-2479. PMID: 17983260.
- Webb AM. Emergency contraception. *BMJ* 2003;326:775-776. PMID: 12689951.
- Westhoff C. Clinical practice. Emergency contraception. *N Engl J Med* 2003;349:1830-1835. PMID: 14602882.

DISPOSITIVOS CONTRACEPTIVOS INTRAUTERINOS

Existem disponíveis 2 tipos de DIU nos Estados Unidos: o dispositivo T cobre 380A e um dispositivo liberador de levonorgestrel (Fig. 58-7). O T 380A é um dispositivo em forma de T de aproximadamente 36 mm de comprimento e 32 mm de diâmetro que contém 380 mm² de cobre em seus braços vertical e lateral. Duas linhas monofilamentares estão inseridas ao braço vertical para garantir a colocação no útero durante o curso de utilização. Este DIU tem uma vida útil de pelo menos 10 anos. O exato mecanismo de ação é desconhecido, embora teorias atuais incluam uma atividade espermicida, interferência com desenvolvimento normal dos óvulos ou a fertilização dos óvulos e atividade sobre o endométrio que pode promover a fagocitose de espermatozoides e que pode impedir a migração ou capacitância. Não existem dados sustentando este ou outros DIUs como abortivos. A taxa de falha com o uso adequado do T 380A é 0,6 gestações por 100 mulheres-anos e aproximadamente 0,8 para o uso típico. No passado, os DIUs estavam associados com um aumento no risco de doença inflamatória pélvica (DIP) no momento da inserção. Contudo, ao restringir o uso a casais mutuamente monogâmicos e a casais com risco momentâneo baixo de DST, o risco absoluto de DIP em associação com o uso do DIU é quase insignificante. A DIP parece estar primariamente associada com a inserção do dispositivo (Fig 58-8) e não com sua duração de uso. Atualmente, com usuárias adequadamente selecionadas, a taxa de DIP é de aproximadamente 1 caso por 1.000 inserções. As mulheres com

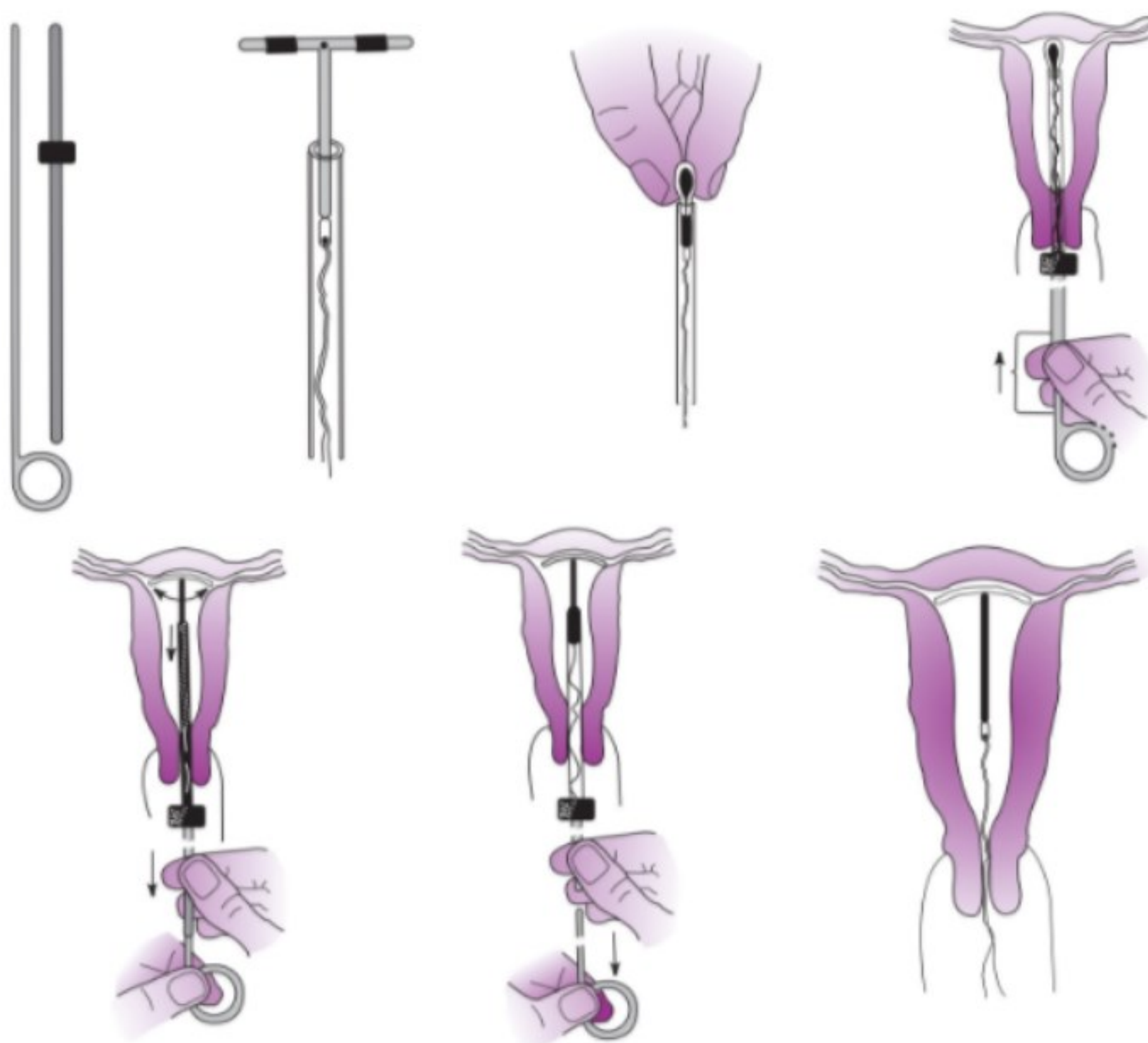


▲ **Figura 58-7** Dispositivos contraceptivos intrauterinos atualmente disponíveis nos Estados Unidos. **A:** O dispositivo T cobre 380A; **B:** O dispositivo liberador de levonorgestrel.

risco de infecção por HIV ou já infectadas não são tidas como candidatas para o uso deste dispositivo. Outras candidatas ideais são mulheres nas quais o contraceptivo hormonal combinado é contra-indicado. Os outros principais fatores de risco registrados em associação com o uso do DIU incluem gravidez ectópica, abortamento espontâneo, perfuração e expulsão uterina. Embora 5-8% das gestações que ocorrem com o uso do DIU sejam ectópicas, em geral, devido à alta efetividade deste dispositivo, o risco absoluto de gravidez ectópica nas usuárias é

substancialmente mais baixo do que o sentido pelas não usuárias da contracepção. Além disso, se uma usuária engravidar com o dispositivo no local, o risco de um abortamento espontâneo é de aproximadamente 50%. A remoção do dispositivo quando os fios podem ser prontamente identificados irá reduzir este risco em cerca de 50%. Se a gestação prosseguir com o DIU no local, as usuárias devem ser informadas sobre um risco aumentado de ruptura prematura das membranas e parto pré-termo. A perfuração uterina, que ocorre no momento da inserção, tem sido registrada a uma taxa de 1-2 eventos por 1.000 inserções. Este risco é minimizado executando-se um exame pélvico de pré-inserção para determinar a posição do útero e com o uso de uma pinça (pozzi) para endireitar o eixo uterino durante a inserção. As expulsões do dispositivo são mais comuns nas primeiras semanas de uso, com taxas de aproximadamente 5%. Os efeitos colaterais menores incluem sangramento anormal e cólicas. O uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides muitas vezes irá reduzir a quantidade global de fluxo, bem como irá reduzir as cólicas.

O dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-20 DIU) possui uma estrutura em forma de T com um reservatório sobre o braço vertical que libera diariamente progestogênio levonorgestrel. Duas linhas monofilamentares estão



▲ **Figura 58-8** Inserção de um dispositivo de contracepção de cobre intrauterino.

inseridas ao braço vertical. Os níveis séricos de levonorgestrel entre as usuárias são de aproximadamente 25% dos níveis observados entre usuárias de contraceptivos orais contendo este progestogênio. Em contrapartida ao dispositivo T cobre 380A, o LNG-20 DIU tem uma vida útil de 5 anos em ensaios clínicos. Os mecanismos de ação primários do LNG-20 DIU são espessamento do muco cervical para impedir a ascensão do espermatozóide e alteração do líquido uterotubário para também interferir com a migração espermática. Este DIU causa anovulação em aproximadamente 10-15% dos ciclos e muda as características do endométrio para reduzir a probabilidade de implantação. As candidatas para uso deste DIU se encaixam no mesmo perfil daquelas que poderiam considerar o uso do T 380A. As taxas de gravidez com os usos perfeito e típico são 0,1 gestações por 100 mulheres-anos após 1 ano de uso e a taxa de gravidez cumulativa durante 5 anos é 0,7 gestações por 100 mulheres-anos. Aproximadamente 50% das gestações que ocorrem são ectópicas. Contudo, semelhante ao dispositivo T 380A, o risco absoluto de gravidez ectópica ainda é substancialmente mais baixo do que aquele experimentado por não usuárias da contracepção. Como o LNG-20 DIU libera um potente progestogênio no nível endometrial, o padrão de sangramento é substancialmente diferente daquele observado com o T 380A. Durante os 3-4 meses iniciais de uso, algumas mulheres experimentam sangramento irregular que pode, às vezes, ser forte. Contudo, após alguns meses de uso, a maioria das mulheres experimenta uma diminuição significativa no fluxo menstrual de até 70%. Em alguns estudos, 20-25% das usuárias se tornam amenorreicas no segundo ano de uso. Além disso, a dismenorreia tende a melhorar com o uso deste dispositivo. Devido à efetividade do LNG-20 DIU na redução do fluxo sanguíneo menstrual, ele tem sido utilizado no tratamento da menorragia, um significativo benefício não contraceptivo. Os principais riscos com este DIU são similares àqueles observados para o T cobre 380A, com exceção do fato de que a DIP não esteve associada com o uso deste dispositivo. Os efeitos colaterais menores de sangramento e cólicas são menos frequentes com este dispositivo, exceto por padrões de sangramento irregulares durante os primeiros meses de uso. Algumas mulheres têm relatado cefaleia, acne ou mastalgia, o que poderia estar relacionado aos efeitos sistêmicos do progestogênio.

Um aspecto não infrequente com o uso do DIU é o manejo dos fios perdidos. Primeiro, a paciente deve ser estimulada a usar um método de contracepção de emergência até ser avaliada. Se as linhas do DIU não puderem ser observados mesmo com a aplicação de uma leve sonda no canal endocervical, deve-se realizar um teste de gravidez se indicado e considerar a solicitação de uma ultrassonografia transvaginal para determinar se o DIU é intrauterino, intraperitoneal ou provavelmente sofreu expulsão. Se a paciente estiver grávida, deve-se excluir uma gravidez ectópica. Se o DIU for considerado de localização intraperitoneal, a remoção geralmente é indicada devido à provável irritação peritoneal por parte do dispositivo.

Rose S, Chaudhari A, Peterson CM. Mirena® (Levonorgestrel intra-uterine system): a successful novel drug delivery option in contraception. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61:808-812. PMID: 19445894.

CONTRACEPÇÃO MASCULINA

O desenvolvimento de métodos contraceptivos para homens coloca um diferente desafio porque os homens estão continuamente produzindo espermatozóides e, portanto, estão continuamente férteis, diferente das mulheres, que possuem um número limitado de dias férteis por mês. Recentes pesquisas têm mostrado que os homens desejam um maior envolvimento nas decisões contraceptivas e as mulheres confiam que seus parceiros desempenhem um papel ativo nesta área. A pesquisa atual é focada no desenvolvimento de injeções contraceptivas, implantes ou vacinas que irão reduzir a contagem de espermatozóides masculino o suficiente a níveis improváveis de causar gravidez, mas sem danificar a produção de espermatozóides durante a vida toda. Testes estão atualmente sendo conduzidos no exterior e a informação neste campo continuará a se expandir. Métodos esteroides não cirúrgicos compreendendo vários derivados de androgênios e seus receptores encontram-se em várias fases de ensaios clínicos nos homens. Este contraceptivo masculino ideal deve ser independente da relação sexual, não cirúrgico, reversível, efetivo e não deve alterar os níveis de androgênio ou a libido. Várias moléculas não esteroides e vacinas estão sendo investigadas em modelos com animais para a contracepção masculina.

Naz RK, Rowan S. Update on male contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:265-269. PMID: 19469045.

CONTRACEPÇÃO ACIMA DOS 40 ANOS

A maioria das mulheres entre 40-49 anos precisa de um método de contracepção efetivo, porque o declínio da fertilidade nesta idade é uma proteção insuficiente contra a gravidez indesejada. Embora a gravidez seja menos provável após os 40 anos, as consequências clínicas e sociais de uma gravidez indesejada são potencialmente prejudiciais. Nenhum método contraceptivo é contraindicado pela idade reprodutiva avançada isolada; assim, há uma necessidade de discutir a efetividade, os riscos e benefícios não contraceptivos de todos os métodos de planejamento familiar para mulheres nesta faixa etária. Uma revisão da literatura demonstrou que um declínio na fecundidade na quinta década de vida é insuficiente para propósitos contraceptivos; assim um método de planejamento familiar se faz necessário. A esterilização é de longe o método mais comum em vários países. DIU de cobre e sistemas intrauterinos hormonais têm efetividade similar, com menos de 1% das falhas no primeiro ano de uso típico. Considerações especiais nesta faixa etária incluem a frequência de irregularidade menstrual, problemas sexuais e a possibilidade de sintomas da menopausa, todos os quais podem responder aos métodos hormonais de contracepção.

Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:50-54. PMID: 14749634.

The ESHRE Capri Workshop Group. Female contraception over 40. *Hum Reprod Update*. 2009;15:599-612. PMID: 19458038.

ABORTO PROVOCADO

O aborto provocado é a interrupção deliberada da gravidez de uma maneira que garanta que o embrião ou feto não sobreviva. As atitudes sociais em direção ao aborto eletivo têm mudado acentuadamente nas últimas décadas. Em algumas situações, a necessidade de aborto é aceita pela maioria das pessoas, mas atitudes médicas e políticas sobre o aborto provocado continuam atrasadas em relação às atitudes de mudança. Determinadas objeções religiosas continuam a prevalecer, resultando em conflitos de interesses pessoais, clínicos e políticos.

Aproximadamente um terço da população mundial vive em nações com leis não restritivas sobre o aborto. Outro terço vive em países com leis de aborto moderadamente restritivas (i.e., em países nos quais as gestações não planejadas não podem ser terminadas como uma questão de uma decisão legal ou pessoal, mas apenas com indicações médicas, psicológicas e sociológicas de ampla interpretação). O restante vive em países onde o aborto é ilegal, sem qualificação, ou é permitido apenas quando a vida ou a saúde da mulher seria gravemente ameaçada se a gravidez prosseguisse.

Uma estimativa de 1 em 4 gestações no mundo é interrompida pelo aborto provocado, tornando-o talvez o método mais comum de limitação da reprodução. Nos Estados Unidos, as estimativas de números de abortos criminais realizados antes da legalização do procedimento variavam de 0,25-1,25 milhões por ano. O número de abortos legais que agora são executados nos Estados Unidos se aproxima de 1 aborto por 4 nascidos vivos. Em 1997, houve 1,33 milhões de abortos provocados em comparação com 3,88 milhões de nascidos vivos.

Os procedimentos que estão sendo usados nos Estados Unidos para abortos legalmente provocados durante o primeiro trimestre são relativamente seguros. O Quadro 58-2 mostra que os abortos legais de primeiro trimestre são consistentemente mais seguros para a mulher do que se ela não usasse nenhum método de controle de natalidade e desse à luz. O Quadro 58-2 também mostra que, embora o número de mortes maternas relacionadas aos partos tenha crescido estavelmente de 5,6 para 22,6 por 100.000 mulheres à medida que a idade aumentou, o aumento relacionado à idade no número de mortes por 100.000 mulheres por ano proveniente dos abortos legais foi insignificante.

Em geral, o risco de morte proveniente do aborto é mais baixo quando ele é realizado em 8 semanas de atraso menstrual ou mais cedo. Durante 1988-1997, a taxa de morte global para mulheres que obtiveram abortos legalmente provocados foi 0,7 por 100.000 abortos provocados legais. O risco de morte aumentou exponencialmente em cerca de 38% para cada semana de gestação adicional. Comparadas com mulheres cujos abortos foram executados em 8 semanas de gestação ou antes, as mulheres cujos abortos foram executados no segundo trimestre tinham uma probabilidade significativamente mais alta de morrer de causas relacionadas ao aborto. O risco relativo (não ajustado) de mortalidade relacionada ao aborto foi 14,7 em 13-15 semanas de gestação (intervalo de confiança [IC] de 95% 6,2, 34,7), 29,5 em 16-20 semanas (IC de 95%, 12,9, 67,4) e 76,6 em 21 semanas ou após isto (IC de 95%, 32,5, 180,8). Até 87% das mortes nas mulheres que optam por terminar suas gestações após 8 semanas de gestação poderiam ter

Quadro 58-2 Mortes relacionadas à gravidez por 100.000 mulheres por ano nos países desenvolvidos comparadas com mortes resultantes de aborto legal enquanto modo de contracepção

Tipo de controle de natalidade	Faixa etária (Anos)					
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44
Sem controle da natalidade; nascimento relacionado	5,6	6,1	7,4	13,9	20,8	22,6
Apenas aborto de primeiro trimestre; método relacionado	1,2	1,6	1,8	1,7	1,9	1,2

(Adaptado de Tietze C. Induced abortion: 1977 supplement, Table 11. *Rep Popul Fam Plann* 1977; 14[2nd ed. Suppl.]:16.)

sido evitadas se essas mulheres tivessem acessado os serviços de aborto antes de 8 semanas de gestação.

Aspectos legais do aborto provocado nos Estados Unidos

A Corte Suprema dos Estados Unidos regulou, em 1973, que as leis de aborto restritivo nos Estados Unidos eram inválidas, em grande parte porque essas leis invadiam o direito à privacidade do indivíduo e porque um aborto não poderia ser negado a uma mulher nos primeiros 3 meses de gravidez. A Corte indicou que, após 3 meses, um Estado pode "regular o procedimento de aborto de modo que esteja razoavelmente relacionado à saúde materna" e que, após o feto atingir o estado de viabilidade (aproximadamente 24 semanas), os Estados podem recusar o direito de terminar a gravidez exceto quando necessário para a preservação da vida ou saúde da mãe. Ainda assim, muita oposição é levantada por vários grupos de "direito à vida" e grupos religiosos. Apesar desta oposição, mais de 1 milhão de procedimentos ainda são executados anualmente nos Estados Unidos, com aproximadamente um terço executados nas adolescentes. A paciente deve ser informada sobre a natureza do procedimento e seus riscos, incluindo possível infertilidade ou mesmo o prosseguimento da gravidez. Os direitos do esposo, pais ou guardião também devem ser considerados, e a permissão, obtida quando indicado (até os direitos individuais das mulheres estarem explicitamente estabelecidos). As leis estaduais devem ser obedecidas com referência especial à residência, duração da gravidez, indicações para aborto, consentimento e consultas necessárias.

Avaliação de pacientes solicitando o aborto provocado

As pacientes dão variadas razões para solicitarem o aborto. Como em alguns casos a solicitação é feita na incitação dos pais, sogros, marido ou parceiro da mulher, deve-se fazer todo

o esforço para determinar que a própria paciente deseja o aborto por suas próprias razões. Além disso, deve-se determinar que a paciente é livre para escolher entre outros métodos de solução do problema da gravidez não planejada, como adoção ou uma educação monoparental.

Embora a maioria dos abortos sejam executados como procedimentos eletivos (i.e. devido a razões sociais ou econômicas opostas às razões médicas), algumas mulheres ainda solicitam esses serviços por indicações médicas ou cirúrgicas. Por exemplo, a continuação da gravidez pode colocar uma ameaça à vida de mulheres com determinadas condições clínicas, como a síndrome de Eisenmenger e fibrose cística. Outras indicações são gravidez resultante de um estupro ou um feto afetado com um distúrbio maior, como a trissomia 13. Em qualquer evento, a decisão final é da gestante. Auxílio de agências sociais deve estar disponível quando necessário. Uma história social, história médica e um exame físico completo são requeridos. Atenção particular deve ser dada ao tamanho e à posição uterina; a importância do cálculo preciso da duração da gravidez (dentro de duas semanas, mas preferivelmente em uma semana) não pode ser exagerada. Com incerteza, a ultrassonografia pélvica deve ser usada liberalmente. Os testes laboratoriais rotineiros devem incluir testes de gravidez, exame de urina, nível de hematócrito, tipagem de Rh, testes sorológicos para sífilis, cultura para gonorreia e esfregaço de Papanicolaou.

► Métodos de aborto provocado

Inúmeros métodos são usados para induzir um aborto: curetagem por sucção ou cirurgia, aborto médico (executado com a mifepristona isolada ou com uma combinação de mifepristona e misoprostol ou outras prostaglandinas), indução do trabalho de parto por meio de injeção intraovular ou extraovular de uma solução hipertônica ou outro agente oxitótico; dilatação e evacuação; colocação extraovular de dispositivos como cateteres, *bougies* ou balões; histerotomia — abdominal ou vaginal — histerectomia — abdominal ou vaginal —; e regulação menstrual.

O método de aborto usado é primariamente determinado pela duração da gravidez, com consideração para a saúde da paciente, a experiência do médico e as instalações físicas disponíveis. O risco de recidiva ou repetição do aborto está associado com várias características sociodemográficas, mas aparentemente o método de aborto utilizado não é um fator de risco para a recidiva ou repetição da interrupção da gravidez.

A curetagem por sucção em uma base ambulatorial executada sob anestesia local ou geral leve pode ser executada com um alto grau de segurança. A segurança do aborto ambulatorial e a carência de leitos hospitalares têm levado ao desenvolvimento de clínicas de aborto "independentes", de função simples. Além de prover um aconselhamento e serviços sociais mais eficientes, estas clínicas têm reduzido efetivamente o custo do aborto. Muitos hospitais têm "unidades de breve estadia", que se equiparam à eficiência das clínicas ambulatoriais, mas também oferecem as instalações de emergência do hospital geral.

A. Curetagem por sucção

A curetagem por sucção é o método mais seguro e mais efetivo para terminar gestações de 12 semanas de duração ou menos.

Esta técnica tem conquistado uma rápida aceitação mundial, e mais de 90% dos abortos induzidos nos Estados Unidos são agora executados por este método. O procedimento envolve dilatação do colo uterino por meio de instrumentos ou por tenda de *Laminaria* hidrofílica (ver Indução de Trabalho de Parto por Instilação Intramniótica), seguida por inserção de uma cânula de sucção de diâmetro apropriado dentro da cavidade uterina (Fig. 58-9). A maioria dos procedimentos é executada usando um bloqueio paracervical com anestesia local com ou sem medicação adicional para sedação. As pressões negativas padrão usadas variam de 30-50 mmHg. Muitos médicos seguem a aspiração com curetagem instrumental leve da cavidade uterina.

As vantagens da curetagem por sucção sobre a curetagem cirúrgica são que a curetagem por sucção esvazia o útero com mais rapidez, minimiza a perda sanguínea e reduz a probabilidade de perfuração do útero. Contudo, a falha em reconhecer a perfuração do útero com uma cânula pode resultar em sério dano a outros órgãos. O conhecimento do tamanho e da posição do útero e o volume dos conteúdos é obrigatório para a curetagem por sucção segura. Além disso, extremo cuidado e uma dilatação mínima lenta da cérvix, com consideração especial para a integridade do orifício interno, devem prevenir a lesão ao colo uterino ou ao útero. A atenção à diminuição no tamanho uterino que ocorre com a rápida evacuação ajuda a evitar a lesão uterina.

Quando executada no início da gravidez por médicos adequadamente treinados, a curetagem por sucção deve estar associada com uma taxa de falha extremamente baixa. A taxa de complicação deve ser menor que 1% para infecção, aproximadamente 2% para sangramento excessivo e menor que 1% para perfuração uterina. O risco de maiores complicações, como febre persistente, hemorragia requerendo transfusão e cirurgia maior não pretendida, varia entre 0,2 e 0,6% e é proporcional à duração da gravidez. A incidência de mortalidade na sucção por curetagem é de aproximadamente 1 em 100.000 pacientes.

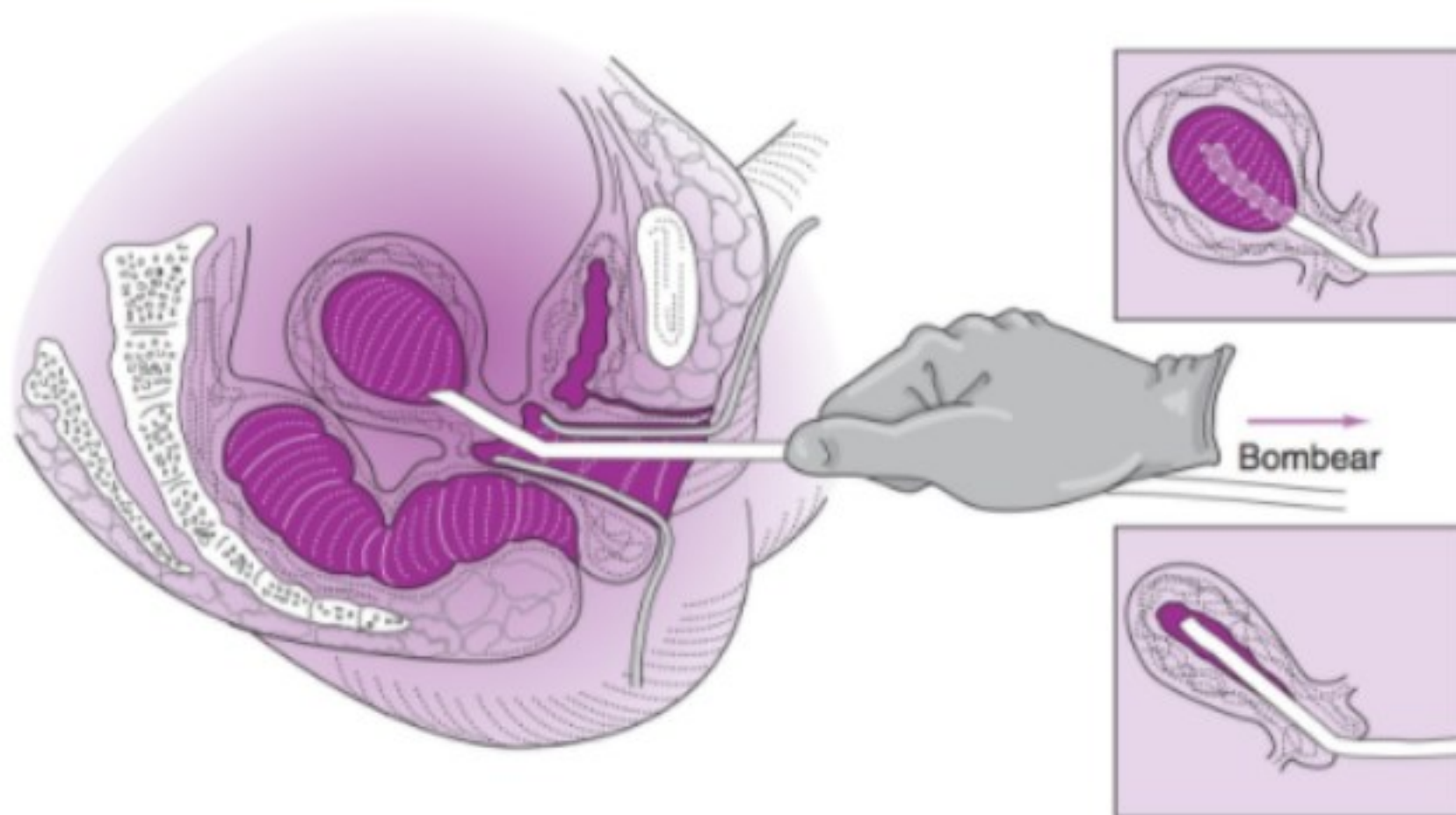
B. Curetagem cirúrgica

A curetagem cirúrgica ("incisiva") tem sido usada para o aborto de primeiro trimestre na ausência de um equipamento de curetagem por sucção. Este procedimento é executado como uma dilatação e curetagem padrão, semelhante ao procedimento para o diagnóstico de sangramento uterino anormal ou para a remoção de pólipos endometriais. A perda sanguínea, a duração da cirurgia e a probabilidade de dano à cérvix ou útero aumentam extraordinariamente quando a curetagem cirúrgica é usada. Além disso, o risco de sinéquias uterinas ou síndrome de Asherman é aumentado com esta abordagem. Consequentemente, a curetagem por sucção é geralmente preferida sobre a curetagem incisiva para procedimentos de término de gravidez de primeiro trimestre.

Bartz D, Goldberg A. Medication abortion. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:140-150. PMID: 19407520.

Bartlett LA, Berg CJ, Shulman HB, et al. Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103:729-737. PMID: 15051566.

Creinin MD. Randomized comparison of efficacy, acceptability and cost of medical versus surgical abortion. *Contraception* 2000;62:117-124. PMID: 11124358.



▲ **Figura 58-9** Método de sucção para o aborto provocado.

Grimes DA, Creinin MD. Induced abortion: an overview for inter-nists. *Ann Intern Med* 2004;140:620-626. PMID: 15096333.

Haimov-Kochman R, Arbel R, Sciaky-Tamir Y, Brzezinski A, Laufer N, Yagel S. Risk factors for unsuccessful medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:462-466. PMID: 17486469.

Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive health benefits of in-trauterine devices: a systematic review. *Obstet Gynecol Survey* 2002;57:120-128. PMID: 11832788.

Niimäki M, Pouta A, Bloigu A, et al. Frequency and risk factors for repeat abortions after surgical compared with medical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:845-852. PMID: 19305329.

Vargas J, Diedrich J. Second-trimester induction of labor. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:188-197. PMID: 19407525.

C. Aborto medicamentoso

Os métodos medicamentosos para o término da gravidez no início da gestação oferecem às mulheres uma alternativa à evacuação cirúrgica e têm o potencial de melhorar globalmente o acesso ao aborto seguro. Vários esquemas com fármacos são usados com variada eficácia, incluindo mifepristona mais misoprostol, misoprostol isolado e metotrexato mais misoprostol. Quando disponível, um esquema de mifepristona mais misoprostol é mais frequentemente usado e é altamente efetivo para o aborto prematuro. Em geral, as mulheres que optam pelo aborto medicamentoso registram altos níveis de satisfação.

As mulheres com gestações de primeiro trimestre < 49 dias do seu primeiro dia do último período menstrual podem ser candidatas para o aborto medicamentoso. Um método alternativo de aborto medicamentoso consiste na administração de um antiprogestogênio oral (RU-486 [mifepristona]) seguido de um misoprostol oral 48 horas mais tarde. A taxa de sucesso registrada deste método é > 90%, contanto que o protocolo seja iniciado antes de 7 semanas da data da última menstruação. As

complicações incluem cólicas, sangramento devido ao aborto incompleto e falha ao evacuar o útero, necessitando ser concluída por meio de uma curetagem por sucção. Com um dos mais comuns protocolos, 50 mg de metotrexato são administrados oralmente, seguidos por 800 mg de misoprostol via vaginal (pela paciente em casa) 3-7 dias mais tarde usando pílulas semelhantes às usadas para a dose oral. A paciente é observada por pelo menos 24 horas após a administração de misoprostol; uma ultrassonografia vaginal é executada para determinar se houve passagem do saco gestacional. Se o aborto não ocorreu, a dose de misoprostol é repetida. A paciente é então acompanhada em até 4 semanas; se o aborto não tiver ocorrido até este momento, uma curetagem por sucção é executada. Se a atividade cardíaca fetal é observada na ultrassonografia, o acompanhamento em consultório é mais frequente. A eficácia com este método é de até 98% para gestações com até 49 dias; as taxas de aborto completo são inversamente proporcionais à duração da gestação. A náusea é o efeito colateral mais frequentemente registrado. Idade avançada, abortos espontâneos prévios e gravidez múltipla são fatores de risco aparentemente independentes para o aborto medicamentoso sem sucesso. As contraindicações incluem doença hepática ativa, doença renal ativa, anemia grave, doença inflamatória intestinal aguda e coagulopatia ou terapia por anticoagulantes.

D. Indução do trabalho de parto por instilação intramniótica

Os japoneses desenvolveram esta técnica para o aborto provocado após o primeiro trimestre. Atualmente, a técnica é usada quase que exclusivamente para o início do aborto no segundo trimestre. O procedimento original consistia em amniocentese, aspiração da maior quantidade de líquido possível e instilação no saco amniótico de 200 mL de solução de cloreto de sódio hipertônico (20%). Na maioria (80-90%) dos casos, o trabalho de parto espontâneo e a expulsão do feto e da placenta ocorrem em 48 horas. Esta técnica tem sido modificada, primariamente

para reduzir o intervalo de injeção-aborto e como resultado do desenvolvimento de outros agentes que iniciam o trabalho de parto quando instilados de modo intramniótico.

Devido aos problemas associados com o cloreto de sódio hipertônico, muitos médicos têm usado ureia hiperosmolar intramniótica (59,7%), geralmente com ocitocina ou prostaglandina ou prostaglandina intramniótica isolada. Estas abordagens resultam em intervalos de injeção-aborto de 16-17 horas para ureia e 19-22 horas para prostaglandina. A ureia é instilada de uma maneira similar àquela descrita para o cloreto de sódio hipertônico. A prostaglandina, mais frequentemente a prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), geralmente é instilada como uma dose única de 40-50 mg ou como 2 doses de 25 mg instiladas com intervalo de 6 horas. Quando a ocitocina é usada para aumentar estes agentes, doses tão altas quanto 332 mU/min são requeridas para produzir as contrações uterinas devido à insensibilidade relativa do miométrio à ocitocina neste estágio da gravidez. Para evitar a intoxicação hídrica, a ocitocina é composta em soluções altamente concentradas e administrada em taxas lentas.

É vantajoso amaciar o colo uterino imaturo com tendas de *Laminaria* colocadas no colo algumas horas antes de a amniocentese ser executada. Tal abordagem reduz acentuadamente o risco de lesão cervical.

O aborto de segundo trimestre induzido por meio deste método deve ser executado com uma técnica cirúrgica asséptica meticulosa e a paciente deve ser monitorada até que o feto e a placenta sejam liberados e o sangramento pós-aborto esteja sob controle. A taxa de complicação é alta — até 20% em algumas instituições — e a taxa de mortalidade é comparável àquela da parturição a termo. Felizmente, como o aborto de primeiro trimestre está agora mais prontamente disponível, mais mulheres estão consultando seus médicos com antecedência e, assim, estão sujeitas a uma curetagem por sucção muito mais segura.

Vários tipos de complicações estão associados com o uso de agentes de instilação. A retenção da placenta é o problema mais comum; foram registradas taxas variando de 13 a 46%. A placenta geralmente pode ser removida sem dificuldade usando fórceps de anel e grandes curetas com a paciente sob anestesia local. A hemorragia pode ser causada por produtos retidos ou atonia; a coagulopatia é observada em até 1% das pacientes nas quais o cloreto de sódio hipertônico é usado. A infecção pode ocorrer, mas é significativamente reduzida pelo uso de antibióticos profiláticos em situações de alto risco (p. ex., nas pacientes com rompimento prematuro das membranas e durante intervalos de injeção-aborto > 24 horas). A laceração cervical pode ocorrer, mas é reduzida com a utilização de tendas de *Laminaria*. A hipernatremia pode ocorrer com o uso de cloreto de sódio hipertônico se o fármaco for rapidamente absorvido pelo leito placentário ou se for administrado por engano de modo intravascular.

A falha do trabalho de parto em expelir os produtos da concepção requer uma repetição do procedimento se as membranas ainda estiverem intactas, ou estimulação de ocitocina, geralmente por injeção intravenosa, ou o uso de técnica de dilatação e evacuação.

O estresse emocional é um fator decisivo para muitas mulheres porque elas permanecem acordadas durante o momento da expulsão do feto e o feto já está bem-formado. (O estresse

emocional também é um fator para os profissionais do hospital — um problema impossível de se evitar).

E. Indução do trabalho de parto com a administração de prostaglandinas vaginais

Os abortos de segundo trimestre são mais comumente executados nos Estados Unidos via dilatação e evacuação; contudo, existem ocasiões nas quais o uso de abortificantes sistêmicos é necessário. A falta de profissionais treinados para executar procedimentos de aborto tardio, anomalias fetais e a preferência da paciente são importantes considerações na seleção do método de término. Os abortos de segundo trimestre com protocolos apenas com misoprostol requerem doses mais altas, os efeitos colaterais são mais comuns e o tempo para conclusão do aborto é mais longo em comparação com as combinações de mifepristona-misoprostol. Agentes abortivos são recomendados para evitar a sobrevivência fetal transitória. A prostaglandina E_2 , administrada de modo intravaginal, pode ser usada para induzir o aborto de segundo trimestre. Os supositórios vaginais contendo 20 mg são usados a cada 3-4 horas até que o aborto ocorra; a presença ou ausência do trabalho de parto determina se a prostaglandina E_2 deve ser interrompida. O misoprostol, um análogo da prostaglandina E_1 sintética, também é usado. Intervalos de tratamento-aborto, taxas de aborto incompleto e complicações são similares àsquelas descritas para os agentes de instilação. As principais desvantagens são efeitos colaterais gastrintestinais significativos, uma incidência mais alta de abortamento vivo e uma ocorrência mais frequente de febre.

F. Dilatação e evacuação

Esta técnica para indução do aborto de segundo trimestre é essencialmente uma modificação da curetagem por sucção. Como as partes fetais são maiores neste estágio da gravidez, a maioria dos profissionais usa colocação serial de tendas de *Laminaria* para efetuar a dilatação cervical com menor probabilidade de lesão. Cânulas de sucção maiores e pinças anatômicas especialmente projetadas são usadas para extrair tecido. Na maioria das ocasiões, a operação pode ser realizada em um cenário ambulatorial usando anestesia de bloqueio paracervical e sedação intravenosa em pacientes com gestações de até 18 semanas. As complicações incluem hemorragia (geralmente devido à atonia ou laceração), perfuração e, raramente, infecção. A extensão de tecido é incomum, especialmente quando é cuidadosamente inspecionado para conclusão no final de cada procedimento. Comparada com as técnicas de instilação ou prostaglandina vaginal, a incidência global de complicações (em mulheres com até 18 semanas de gestação) é menor com dilatação e evacuação. Além disso, a maioria das pacientes prefere a técnica porque é um procedimento ambulatorial e a mulher não precisa se submeter ao trabalho de parto.

G. Histerotomia e histerectomia

O uso de histerotomia e histerectomia é atualmente reservado para circunstâncias especiais como a falha em completar um aborto de segundo trimestre devido à estenose cervical ou ao

manejo de outras complicações. Ambas as abordagens, comparadas com outras técnicas discutidas, têm taxas inaceitavelmente altas de morbidade e mortalidade e nenhuma das duas deve ser usada como método primário.

H. Regulação menstrual

A regulação menstrual consiste em aspiração do endométrio em 14 dias após uma falha no ciclo menstrual ou em 42 dias após o início da data da última menstruação por meio de uma pequena cânula inserida a uma fonte de sucção de baixa pressão, como uma seringa ou outro dispositivo de sucção. Este é um procedimento simples e seguro que pode ser prontamente executado no consultório ou em uma clínica ambulatorial, geralmente sem anestesia, embora o bloqueio paracervical possa ser usado, se necessário. A regulação menstrual foi extensamente usada nas décadas de 1970 e 1980 antes que testes de gravidez pela urina confiáveis, baratos e sensíveis estivessem disponíveis. Ela proporcionou uma abordagem inicial segura ao término da gravidez; contudo, aproximadamente 40% das mulheres não estavam grávidas no momento do procedimento. Com o advento dos testes de gravidez por urina que têm a capacidade de documentar a gravidez mesmo antes da falha de um período menstrual, a curetagem por sucção de primeiro trimestre padrão é provavelmente a mais amplamente usada. As complicações são similares às aquelas descritas para a curetagem por sucção, com exceção de que a gravidez persistente é mais comum, em particular quando procedimentos de regulação menstrual bem precoces são executados.

I. RU-486

A RU-486 (mifepristona) é um fármaco sintético, desenvolvido por farmacologistas franceses, que age a princípio parcialmente como um agente antiprogestogênio. Quando administrado oralmente em conjunto com uma prostaglandina como o misoprostol, ele executa o aborto de primeiro trimestre. As complicações incluem falha em terminar uma gravidez, abortamento incompleto e cólicas uterinas significativas.

► Acompanhamento de pacientes após o aborto provocado

O cuidado de acompanhamento após todos os procedimentos deve ser garantido. Após o aborto por todos os métodos, a imunoglobulina Rho (D) humana (RhoGAM) deve ser administrada prontamente se a paciente for Rh-negativa, a menos que seu parceiro do sexo masculino seja Rh-negativo. A paciente deve medir sua temperatura várias vezes ao dia e relatar simultaneamente febre ou sangramento incomum. Ela deve evitar ter relações sexuais ou usar tampões ou duchas por pelo menos 2 semanas.

O médico deve discutir com a paciente a possibilidade de que a depressão emocional, similar àquela após a gravidez e parto a termo, possa ocorrer após o aborto induzido. O cuidado de acompanhamento deve incluir exame pélvico para eliminar endometrite e parametrite, salpingite, falha da involução ou crescimento uterino continuado. Por fim, a contracepção efetiva deve ser tornada disponível de acordo com as necessidades e desejos da paciente.

► Sequelas a longo prazo do aborto provocado

Inúmeros estudos durante as duas últimas décadas têm examinado as possíveis sequelas a longo prazo do aborto provocado eletivo. A maior parte da atenção é dirigida na função reprodutiva subsequente; infelizmente, muitos dos estudos têm desvios inerentes e sérios defeitos metodológicos. Apesar destes problemas, há informação suficiente disponível para fornecer as estimativas relativas dos riscos em potencial. Dados provenientes de alguns estudos sugerem que a perda gestacional de segundo trimestre é mais comum nas mulheres que se submeteram a dois ou mais abortos espontâneos ou induzidos. Contudo, as mulheres que se submeteram a um procedimento têm essencialmente o mesmo risco que as mulheres que experimentaram uma gravidez a termo de apenas um bebê. A respeito do baixo peso ao nascer, apenas mulheres que se submeteram a um procedimento de primeiro trimestre com curetagem uterina sob anestesia geral parecem ter aumento nos riscos. A razão para esta associação pode estar relacionada com o método de dilatação usado. Por fim, os estudos que examinaram a gravidez ectópica e a infertilidade falharam em demonstrar qualquer associação consistente entre estes eventos adversos e o aborto provocado prévio.

Burkman RT. Clinical pearls: factors affecting reported contraceptive efficacy rates in clinical studies. *Int J Fertil Womens Med* 2002;47:153-161. PMID: 12199411.

Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of US women: data from the 2002 National Survey of Family Growth. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2005;23:1-160. PMID: 16532609.

Dailard C, Gold RB. *Fulfilling the Promise: Public Policy and U.S. Family Planning Clinics*. New York: The Alan Guttmacher Institute; 2002.

Kubba A, Guilebaud J, Anderson RA, MacGregor EA. Contraception. *Lancet* 2000;356:1913-1919. PMID: 11130398.

Ventura MA, Abma JC, Mosher WD, Henshaw SK. Estimated pregnancy rates for the United States, 1990-2005: an update by Stephanie J. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. *Natl Vital Stat Rep* 2009;58:1-14. PMID: 20121003.

59

Menopausa e pós-menopausa

Lauren Nathan, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Menopausa natural diagnosticada após 12 meses de amenorreia sem causa patológica óbvia.
- ▶ Idade média de 51 anos.
- ▶ Os níveis de estradiol < 20 pg/mL e de hormônio folículo-estimulante 21-100 mU/mL são úteis para estabelecer o diagnóstico.
- ▶ A menopausa induzida é definida como cessação permanente de menstruação após ooforectomia bilateral ou ablação da função ovariana (i.e., por quimioterapia ou radioterapia).
- ▶ A menopausa prematura é definida como menopausa atingida aos 40 anos ou antes disso e pode ser natural ou induzida.
- ▶ A transição de perimenopausa/menopausa é definida por mudanças no ciclo menstrual e hormonais que ocorrem alguns anos antes e 12 meses após o período menstrual final resultando da menopausa natural.
- ▶ Pode estar associada com sintomas vasomotores, distúrbios do sono e sintomas vaginais/urinários.

▶ Considerações gerais

De acordo com o censo norte-americano de 2010, das 155 milhões de mulheres neste país, 41 milhões tinham 55 anos de idade ou mais. A maioria dessas mulheres teve ou em muito breve teria a sua data da última menstruação, entrando assim na pós-menopausa. Uma vez que uma mulher de 55 anos tem uma expectativa de viver mais 28 anos, uma grande porção da população feminina está sem função ovariana e vive cerca de um terço de suas vidas após o cessar desta função. Consequentemente, os médicos que cuidam das mulheres devem compreender as mudanças hormonais e metabólicas associadas com a menopausa, ou “mudança de vida”, e os potenciais riscos e benefícios da terapia hormonal (TH).

De acordo com o Comitê das Nomenclaturas de la Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique, o **climatério** é a fase do processo de envelhecimento durante a qual uma

mulher passa do estágio reprodutivo para o não reprodutivo. Os sinais de que este período da vida foi atingido são referidos como “sintomas do climatério” ou, se mais sérios, como “queixas do climatério”. A **perimenopausa**, ou **transição da menopausa**, se refere à parte do climatério antes da ocorrência da menopausa, quando o ciclo menstrual provavelmente será irregular e quando outros sintomas ou queixas do climatério podem ser vivenciados. A **menopausa** é a menstruação final, que ocorre durante o climatério. A **pós-menopausa** se refere à fase da vida que vem após a menopausa.

Para desenvolver um sistema de estadiamento mais funcional do envelhecimento reprodutivo, o Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) foi estabelecido em 2001 e novamente 10 anos depois em outro curso chamado de “STRAW +10”. Os objetivos específicos do curso foram (a) desenvolver um sistema de estadiamento útil para o envelhecimento reprodutivo, (b) revisar a nomenclatura e (c) identificar as lacunas do conhecimento que devem ser abordadas pela comunidade de pesquisa. O STRAW + 10 também acresceu critérios de maior suporte usando parâmetros endocrinológicos (hormônio folículo-estimulante [FSH] e hormônio antimülleriano [AMH], inibina B e contagem dos folículos antrais [AMC]). De acordo com a STRAW + 10, o envelhecimento reprodutivo é dividido em 7 estágios (-5 a +2), com -5 começando com a menarca e +2 sendo definido como a menopausa tardia. Este sistema de estadiamento não é aplicável a mulheres que se submeteram à histerectomia ou ablação endometrial, que têm irregularidade menstrual crônica como a síndrome do ovário policístico (SOP) ou que têm doenças crônicas e se submetem à quimioterapia. A STRAW +10 pode também não ser aplicável a mulheres com outras doenças crônicas como HIV-aids, mas uma pesquisa adicional sobre esta população precisa ser feita de modo a melhor caracterizar a função ovariana durante o tempo neste grupo de pacientes.

A **transição da menopausa**, ou **perimenopausa**, é dividida em 2 estágios — inicial (-2) e tardio (-1) — e abrange uma ampla faixa etária. Os dois estágios variam em duração e são caracterizados por uma elevação do hormônio folículo-estimulante (FSH) na fase folicular inicial. No estágio -2, os ciclos menstruais permanecem regulares, mas a duração do ciclo muda em 7 dias ou mais (i.e., a duração do ciclo fica em 24 dias em vez de 31). O FSH pode estar

elevado, mas os níveis são variáveis. O AMH, a inibina B e o AMC são baixos. A duração é variável. O estágio -1 (transição da menopausa tardia) é caracterizado por um intervalo da amenorreia de ≥ 60 dias e pela variação aumentada na duração do ciclo. O FSH é geralmente >25 UI/L durante este estágio. O AMH, a inibina B e o AMC são baixos. Muitas mulheres começam a ter os sintomas durante este momento, o que pode incluir sintomas vasomotores e distúrbio do sono. A duração é de normalmente 1-3 anos. O período de pós-menopausa inicial (estágio +1) é dividido em +1a, +1b e +1c e inclui os primeiros 6 anos após o período menstrual final. O +1a começa 12 meses após a data da última menstruação e marca o final da transição da menopausa ou "perimenopausa". Durante o estágio +1, o FSH permanece elevado, ao passo que o AMH, a inibina B e o AMC caem mais e se tornam extremamente baixos. O período de pós-menopausa tardio (estágio +2) começa 6 anos depois do período menstrual final e continua até a morte.

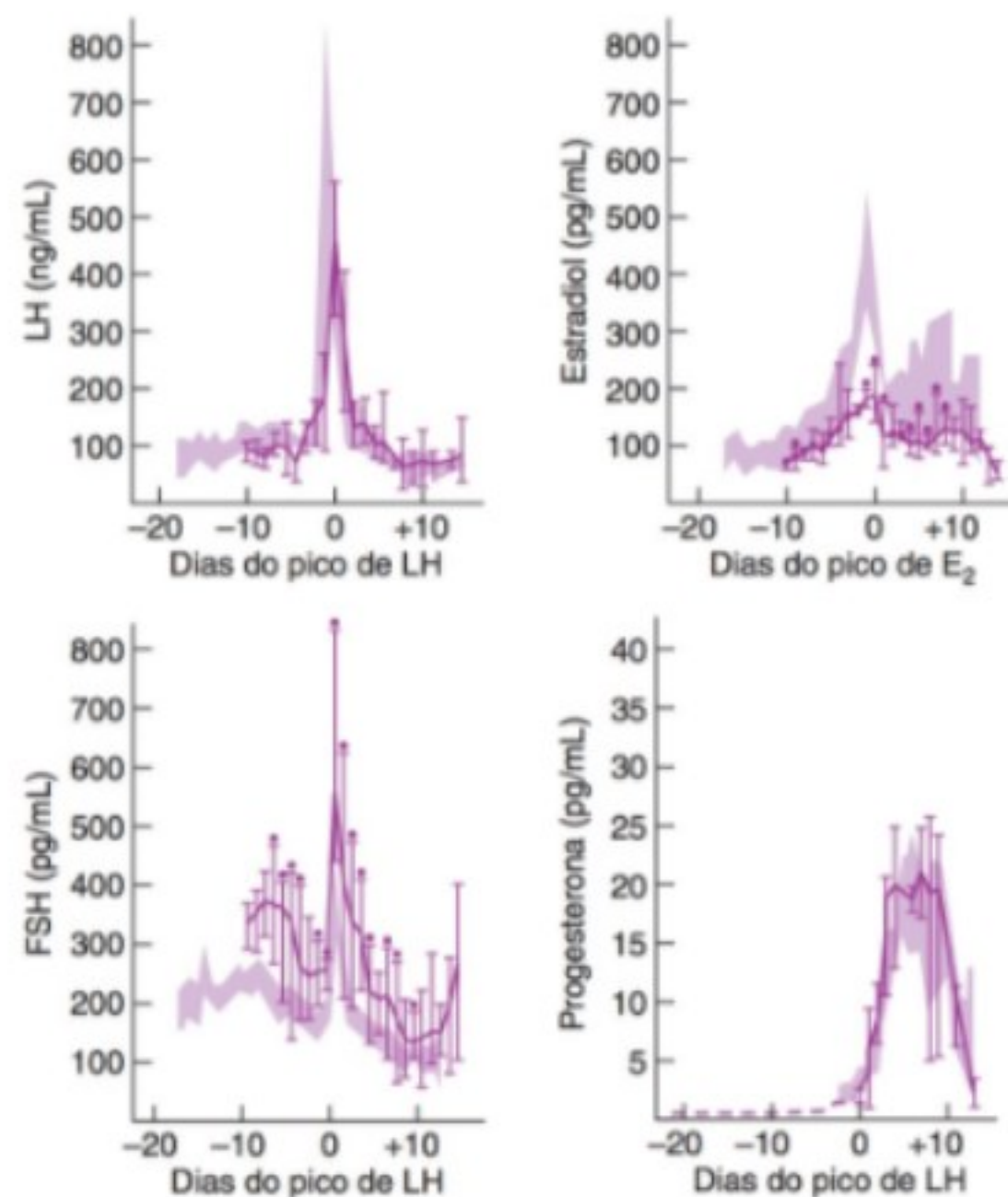
Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1159-1168. PMID: 22344196.

U.S. Census Bureau. Age and Sex Composition: 2010. <http://www.census.gov/prod/cen2010>.

► Patogênese

A. Estado de perimenopausa

As décadas de vida reprodutiva madura são caracterizadas por menstruações geralmente regulares e por uma diminuição lenta e estável na duração do ciclo. A duração média do ciclo aos 15 anos é de 35 dias, aos 25 anos é de 30 dias e aos 35 anos é de 28 dias. Esta diminuição é um resultado do encurtamento da fase folicular do ciclo, com a duração da fase lútea permanecendo constante. Após os 45 anos, a função alterada do ovário envelhecido é detectável na mulher que menstrua regularmente (Fig. 59-1). A duração média do ciclo é significativamente mais curta do que nas mulheres mais jovens e é atribuível à fase folicular encurtada. A fase lútea é de duração similar e os níveis de progesterona não são diferentes daqueles observados nas mulheres mais jovens. Os níveis de estradiol são mais baixos durante as porções do ciclo, incluindo a maturação folicular ativa, o pico do meio do ciclo e a fase lútea. As concentrações de FSH estão extraordinariamente elevadas durante a fase folicular inicial e diminuem à medida que o estradiol aumenta durante a maturação folicular. Os níveis de FSH no pico do meio do ciclo e no final da fase lútea também estão consistentemente mais altos do que aqueles encontrados nas mulheres mais jovens e diminuem durante a fase lútea média. As concentrações de hormônio luteinizante (HL) são indistinguíveis daquelas observadas nas mulheres mais jovens. O mecanismo responsável por este aumento precoce do FSH está provavelmente relacionado com a inibina. A **inibina** é um hormônio polipeptídico que é sintetizado e secretado pelas células da granulosa. Ela causa um *feedback* negativo sobre a liberação do FSH pela hipófise. À medida que o número de oócitos diminui, os níveis de inibina caem, resultando em um aumento nos níveis do FSH.



▲ **Figura 59-1** Média e variação dos níveis de LH, FSH, estradiol (E2) e progesterona em mulheres com mais de 45 anos com ciclos menstruais regulares. A área sombreada representa a média (\pm SEM) em ciclos encontrados nas mulheres jovens. (Reproduzida, com permissão, de Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975;55:699.)

A transição dos intervalos de ciclo regulares para a amenorreia permanente da menopausa é caracterizada por uma fase de irregularidade menstrual acentuada. A duração desta transição varia grandemente entre as mulheres. Aquelas que vivenciam a menopausa em uma idade precoce têm uma variabilidade de duração de ciclo relativamente curta antes que a amenorreia suceda. Aquelas que a estão vivenciando em uma idade tardia geralmente têm uma fase de irregularidade menstrual caracterizada por intervalos intermenstruais incomumente longos e curtos e um aumento global na variação e duração média do ciclo.

As características hormonais desta fase de transição são de interesse e importância específicos. Os episódios irregulares de sangramento vaginal em mulheres na pré-menopausa representam a maturação irregular dos folículos ovarianos com ou sem evidência hormonal de ovulação. O potencial para secreção hormonal por meio desses folículos remanescentes é diminuído e variável. As menstruações são algumas vezes precedidas pela maturação de um folículo com secreção limitada de estradiol e progesterona. O sangramento vaginal também ocorre após uma elevação e queda do estradiol sem um aumento mensurável na progesterona, como é observado durante a menstruação anovulatória.

A partir destes achados, está claro que a fase de transição da irregularidade menstrual não é uma de deficiência acentuada de estrogênio. Durante a transição da menopausa, os altos níveis

de FSH parecem estimular os folículos residuais a secretar surtos de estradiol. Ocasionalmente, os níveis de estradiol irão subir até concentrações 2 ou 3 vezes mais altas do que é normalmente observado, refletindo provavelmente o recrutamento de mais de um folículo para a ovulação. Isto pode ser seguido pela formação do corpo lúteo, muitas vezes com secreção limitada de progesterona. Como os episódios de maturação folicular e sangramento vaginal são amplamente espaçados, as mulheres na pré-menopausa podem estar expostas à persistente estimulação de estrogênio do endométrio na ausência de secreção de progesterona cíclica regular.

B. Estado de menopausa

Os dois tipos de menopausa são classificados de acordo com a causa.

1. Menopausa fisiológica — No embrião humano, a oogênese começa no ovário por volta da terceira semana de gestação. As células germinativas primordiais aparecem no saco vitelino, migram para a crista germinal e sofrem divisões celulares. Estima-se que os ovários fetais contenham aproximadamente 7 milhões de oogônios em 20 semanas de gestação. Após 7 meses de gestação, não ocorre formação de novos oócitos. No nascimento, há aproximadamente 1-2 milhões de oócitos e por volta da puberdade este número é reduzido para 300.000-500.000. A redução continuada do número de oócitos ocorre durante os anos reprodutivos por meio da ovulação e da atresia. Quase todos os oócitos desaparecem pela atresia, com apenas 400-500 sendo, na realidade, ovulados. Muito pouco se sabe sobre a atresia de oócito. Estudos com animais mostram que os estrogênios previnem o processo de atresia, ao passo que os androgênios o intensificam.

A menopausa ocorre na mulher aparentemente devido a dois processos. Primeiro, os oócitos que respondem pelas gonadotrofinas desaparecem do ovário e, segundo, os poucos oócitos remanescentes não respondem às gonadotrofinas. Os oócitos isolados podem ser encontrados nos ovários na pós-menopausa durante a inspeção histológica extremamente cuidadosa. Alguns deles mostram um grau limitado de desenvolvimento, mas a maioria não revela sinais de desenvolvimento na presença de gonadotrofinas endógenas em excesso.

A idade média da menopausa nos Estados Unidos é de 50-51 anos. Não parece haver nenhuma relação consistente entre idade na menarca e idade na menopausa. Casamento, condição de parto, altura, peso e uso prolongado de contraceptivos orais não parecem influenciar a idade da menopausa. O tabagismo, contudo, está associado com a menopausa precoce.

A cessação espontânea da menstruação antes dos 40 anos de idade é chamada de **menopausa prematura**, ou **insuficiência ovariana prematura**. Parece que aproximadamente 0,9% das mulheres nos Estados Unidos podem experimentar esta cessação precoce da função. A cessação da menstruação e o desenvolvimento dos sintomas e queixas do climatério podem ocorrer tão cedo quanto alguns anos após a menarca. As razões para a insuficiência ovariana prematura são desconhecidas.

Processos de doença, especialmente infecções ou tumores graves do trato reprodutivo, podem ocasionalmente danificar as

estruturas foliculares ovarianas tão gravemente de forma a precipitar a menopausa. A menopausa pode também ser acelerada pela exposição excessiva à radioterapia ionizante; fármacos quimioterápicos, em particular agentes alquilantes e procedimentos cirúrgicos que prejudicam o suprimento sanguíneo ovariano. A possibilidade de anormalidades endócrinas ou cromossômicas associadas também deve ser considerada.

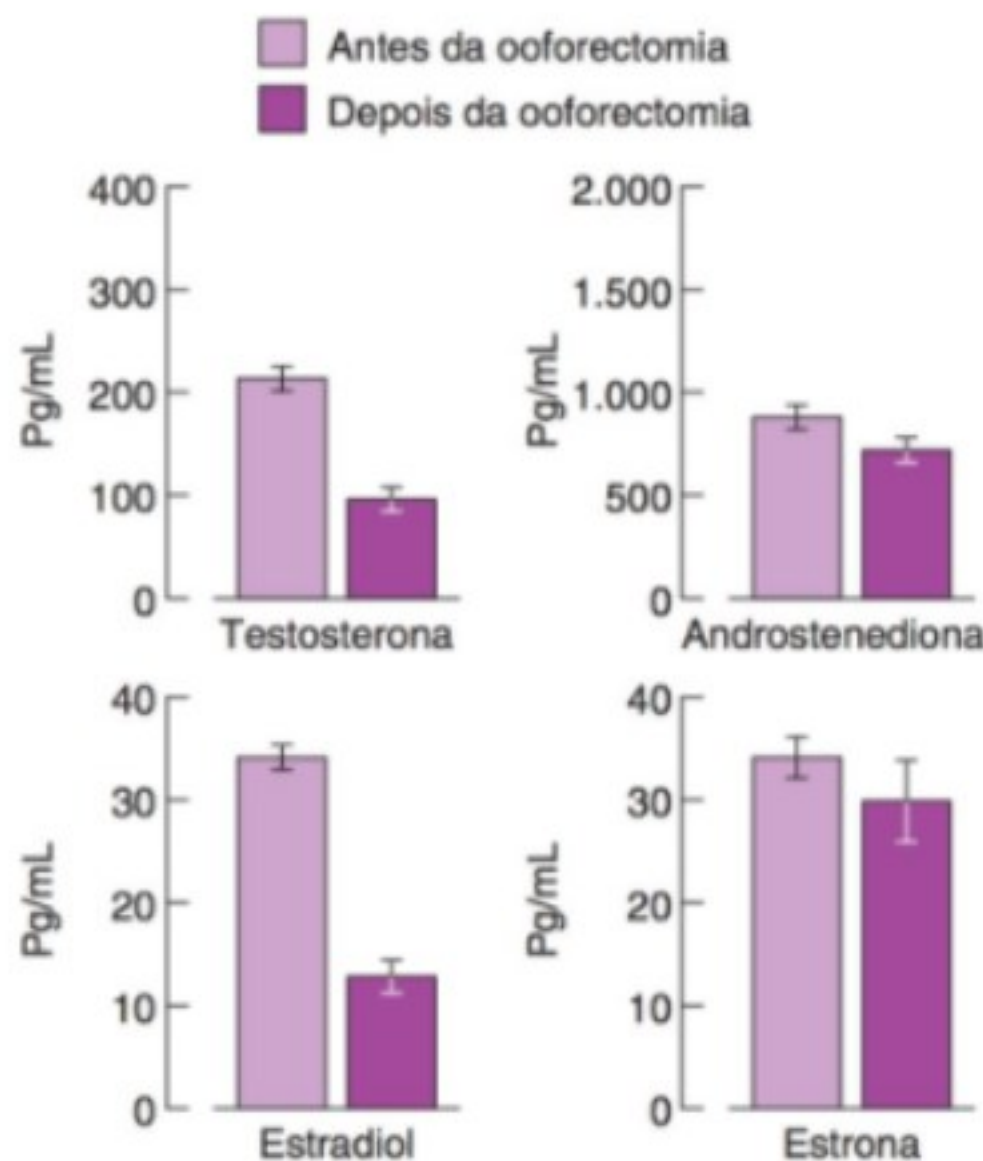
2. Menopausa artificial — A cessação permanente da função ovariana ocasionada pela remoção cirúrgica dos ovários ou pela radioterapia é chamada de menopausa artificial. A radioterapia para ablação da função ovariana raramente é empregada nos dias de hoje. A menopausa artificial é usada como um tratamento para endometriose raramente é usada para tratar neoplasias sensíveis ao estrogênio das mamas ou do endométrio. Mais frequentemente, a menopausa artificial é um efeito colateral do tratamento da doença intra-abdominal (p.ex., os ovários são removidos em mulheres na pré-menopausa porque as gônadas foram danificadas pela infecção ou neoplasia). Quando a laparotomia está sendo executada para a doença intra-abdominal ou pélvica (i.e., histerectomia para leiomioma), a ooforectomia bilateral eletiva é algumas vezes usada para prevenir o câncer ovariano. Em algumas mulheres que estão geneticamente predispostas ao câncer ovariano, a ooforectomia laparoscópica eletiva também é executada.

C. Mudanças no metabolismo hormonal associadas com a menopausa

Após a menopausa, existem mudanças importantes na secreção de androgênio, estrogênio, progesterona e gonadotrofina, das quais grande parte ocorre devido à cessação de atividade folicular ovariana (Fig. 59-2).

1. Androgênios — Durante a vida reprodutiva, o androgênio ovariano primário é androstenediona, o principal produto de secreção dos folículos desenvolvidos. Em mulheres na pós-menopausa, há uma redução da androstenediona circulante para aproximadamente 50% da concentração encontrada nas mulheres jovens, refletindo a ausência de atividade folicular. No ano subsequente a data da última menstruação, os níveis desse hormônio estão estáveis. Nas mulheres mais jovens, há uma variação circadiana da androstenediona, com o pico da concentração entre 8:00 da manhã e 12:00 e o nadir ocorrendo entre 15:00 e 4:00 da madrugada. Este ritmo reflete a atividade suprarrenal. A taxa de liberação da androstenediona é similar nas mulheres na pré e pós-menopausa; portanto, a mudança nos níveis de hormônio circulante reflete as mudanças na produção. Assim a taxa de produção média de androstenediona é de aproximadamente 1,5 mg/24 horas nas mulheres mais velhas, uma taxa que é 50% da taxa encontrada em mulheres na pré-menopausa. A fonte da maior parte desta androstenediona circulante parece ser as glândulas suprarrenais, mas a secreção continuada pelo ovário na pós-menopausa responde por aproximadamente 20%.

Para a testosterona, o nível encontrado nas mulheres na pós-menopausa é apenas minimamente mais baixo do que aquele encontrado nas mulheres na perimenopausa antes da ooforectomia e é distintamente mais alto do que o nível observado nas



▲ **Figura 59-2** Níveis de androgênio e estrogênio séricos em 16 mulheres na pós-menopausa com câncer endometrial antes e após a ooforectomia. (Reproduzida, com permissão, de Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976;1:775.)

mulheres jovens que sofreram ooforectomia. Há também uma variação circadiana proeminente deste androgênio, com os níveis mais altos ocorrendo às 8:00 da manhã e o nadir às 4:00 da madrugada. Não há diferença na taxa de liberação de testosterona antes e após a menopausa. Assim, a taxa de produção nas mulheres mais velhas é de aproximadamente 150 µg/24 horas, taxa apenas um terço mais baixa do que aquela observada nas mulheres mais jovens.

A fonte de testosterona circulante é mais complexa do que aquela da androstenediona. A ooforectomia após a menopausa está associada com uma diminuição de quase 60% na testosterona. Não há mudança na taxa de liberação metabólica do androgênio com a ooforectomia; portanto, a queda no nível circulante reflete as alterações de sua taxa de produção. Aproximadamente 15% da androstenediona circulante é convertida em testosterona. A pequena queda espontânea da androstenediona após a ooforectomia pode ser responsável apenas por uma pequena porção da diminuição total da testosterona. O restante da perda presumivelmente representa a perda proveniente da secreção ovariana direta de testosterona. A secreção ovariana direta no ovário na pós-menopausa é maior do que a quantidade secretada diretamente pelo ovário na pré-menopausa. Incrementos maiores na testosterona têm sido encontrados no ovário, em comparação com as veias periféricas de mulheres na pós-menopausa. Estes incrementos são maiores do que aqueles observados nas mulheres na pré-menopausa, sustentando a hipótese de que o ovário na pós-menopausa secreta mais testosterona diretamente do que o ovário na pré-menopausa. As células hilares e as células do estroma luteinizado (hipertecose)

estão presentes na maioria dos ovários na pós-menopausa e se mostraram produzindo testosterona nas mulheres na pré-menopausa. Presumivelmente, estas células poderiam fazer a mesma coisa em mulheres na pós-menopausa.

Um mecanismo proposto para o aumento da produção de testosterona ovariana pelos ovários na pós-menopausa é a estimulação de células gonadais ainda capazes de produzir androgênio pelas gonadotrofinas endógenas em excesso, que, por sua vez, estão aumentadas devido à produção reduzida de estrogênio pelos ovários. Este aumento na secreção de testosterona ovariana, acoplado com uma redução da produção de estrogênio e diminuição na globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), pode explicar parcialmente o desenvolvimento de sintomas de desfeminização, hirsutismo e mesmo virilismo ocasionalmente observado em mulheres mais velhas.

Os níveis de desidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) dos androgênios suprarrenais são reduzidos em cerca de 60% e 80%, respectivamente, com a idade. Ainda não foi determinado se essas reduções estão relacionadas com a menopausa ou com o envelhecimento. Novamente, uma acentuada variação circadiana de DHEA foi observada. Não se sabe se um ritmo similar está presente para a DHEA-S. Assim como nas mulheres mais jovens, a fonte primária desses dois androgênios é tida como as glândulas suprarrenais, com o ovário contribuindo menos de 15%. Assim, as diminuições acentuadas de DHEA e DHEA-S refletem a secreção de androgênio suprarrenal e este fenômeno foi chamado de *adrenopausa*. O mecanismo responsável por isto é desconhecido.

Nas mulheres na pré-menopausa, a androstenediona plasmática é de aproximadamente 1,5 ng/mL. A testosterona plasmática é de aproximadamente 0,3 ng/mL. Os níveis médios de DHEA e DHEA-S são aproximadamente 4 ng/mL e 1.600 ng/mL, respectivamente, em amostras extraídas às 8:00 da manhã.

Nas mulheres na pós-menopausa, a concentração de androstenediona plasmática média é reduzida por pelo menos 50%, para aproximadamente 0,6 ng/mL. Os níveis de testosterona plasmática são apenas levemente reduzidos (para aproximadamente 0,25 ng/mL). Os níveis médios de DHEA e DHEA-S são diminuídos para níveis médios de 1,8 ng/mL e 300 ng/mL nas mulheres por volta de 60 e 70 anos de idade.

2. Estrogênios — Após uma mulher ter entrado na menopausa, há uma boa evidência clínica de redução na produção de estrogênio endógeno na maioria das mulheres. Quando os níveis circulantes são avaliados, a maior diminuição é no estradiol. A sua concentração é distintamente mais baixa do que aquela encontrada nas mulheres jovens durante qualquer fase do seu ciclo menstrual e é similar ao nível observado nas mulheres na pré-menopausa após a ooforectomia. Uma diminuição deste estrogênio ocorre em até 1 ano após a data da última menstruação. Não parece haver uma variação circadiana na concentração circulante de estradiol após a menopausa. A taxa de liberação metabólica de estradiol é reduzida em 30%. A taxa de produção média é de 12 µg/24 horas.

A fonte da pequena quantidade de estradiol encontrada nas mulheres mais velhas foi estabelecida. A secreção ovariana direta contribui minimamente, mas as glândulas suprarrenais são a fonte principal. Os pesquisadores que têm examinado as

concentrações de estradiol nas veias suprarrenais têm registrado incrementos mínimos, depondo contra a opção de a secreção suprarrenal direta ser um contribuinte maior. Embora ambas a estrona e a testosterona sejam convertidas em tecidos periféricos a estradiol, é a conversão de estrona a responsável pela maior parte do estradiol nas mulheres mais velhas.

Após a menopausa, o nível circulante de estrona diminui — não tanto quanto aquele do estradiol — e se sobrepõe com valores vistos nas mulheres na pré-menopausa durante a fase folicular inicial nos ciclos menstruais. Há uma variação circadiana da estrona circulante, com o pico pela manhã e o nadir no final da tarde ou quase à noite. Esta variação não é tão proeminente como aquela observada para os androgênios. Em mulheres na pós-menopausa, há uma redução de 20% da liberação de estrona, e a taxa de produção média é de aproximadamente 55 µg/24 horas.

A glândula suprarrenal é a principal fonte de estrona. A secreção suprarrenal ou ovariana direta é mínima. A maior parte da estrona resulta da aromatização periférica da androstenediona. A conversão percentual média é o dobro daquela encontrada nas mulheres que ovulam e pode ser responsável pela produção diária total deste estrogênio. A aromatização da androstenediona ocorre na gordura, no músculo, no fígado, na medula óssea, no cérebro, nos fibroblastos e nas raízes capilares. Outros tecidos podem também contribuir, mas não foram avaliados. Não determinou-se em qual extensão cada tipo celular contribui para a conversão total, mas as células adiposas e o músculo podem ser responsáveis por apenas 30-40%. Esta conversão se correlaciona com o tamanho corporal, com as mulheres pesadas tendo taxas de conversão e níveis de estrogênio circulante mais altos do que as mulheres magras.

Durante a vida menstrual normal, o estradiol plasmático médio flutua de 50-350 pg/mL e a estrona de 30-110 pg/mL. Nas mulheres na pós-menopausa, o nível médio do estradiol é de aproximadamente 12 pg/mL, com uma variação de 5-25 pg/mL. O nível médio de estrona é de aproximadamente 30 pg/mL, com uma variação de 20-70 pg/mL. Os níveis de estradiol nas mulheres jovens normais não se sobrepõe com aqueles observados nas mulheres na pós-menopausa. O achado dos níveis de estradiol abaixo de 21 pg/mL pode ser útil em estabelecer o diagnóstico de menopausa, uma vez que a queda deste estrogênio é a última mudança hormonal associada com a perda da função ovariana. Há uma sobreposição substancial dos níveis de estrona nas mulheres mais jovens e mais velhas. A medida deste estrogênio não é útil na determinação da condição ovariana de uma paciente.

3. Progesterona — Nas mulheres jovens, a principal fonte de progesterona é o corpo lúteo ovariano após a ovulação. Durante a fase folicular do ciclo, os níveis de progesterona são baixos. Com a ovulação os níveis sobem grandemente, refletindo a atividade secretora do corpo lúteo. Nas mulheres na pós-menopausa, os níveis de progesterona são de apenas 30% das concentrações vistas nas mulheres jovens durante a fase folicular. Como os ovários na pós-menopausa não contêm folículos funcionais, a ovulação não corre e os níveis de progesterona permanecem baixos. A pequena quantidade de progesterona presente nas mulheres mais velhas acredita-se ser causada pela secreção suprarrenal; à medida que a dexametasona suprime seu nível, o hormônio

adrenocorticotrófico (ACTH) aumenta seu nível e a administração de gonadotrofina coriônica humana (hCG) não causa efeito.

Nas mulheres jovens que menstruam, o nível médio de progesterona é de aproximadamente 0,4 ng/mL durante a fase folicular do ciclo, com uma média de 0,2-0,7 ng/mL. Durante a fase lútea, os níveis de progesterona sobem e caem, refletindo a função do corpo lúteo; o nível médio é de aproximadamente 11 ng/mL, com uma variação de 3-21 ng/mL. Nas mulheres na pós-menopausa, o nível médio de progesterona é de 0,17 ng/mL. Até o momento, nenhum uso clínico foi estabelecido para a medida da progesterona nas mulheres na pós-menopausa.

4. Gonadotrofinas — Com a menopausa, os níveis de LH e de FSH sobem substancialmente, com o FSH geralmente mais alto do que o LH. Isto é tido como refletindo a liberação mais lenta do FSH da circulação. A razão para o aumento acentuado nas gonadotrofinas circulantes é a ausência do *feedback* negativo dos esteroides ovarianos e inibina na liberação da gonadotrofina. Assim como nas mulheres jovens, os níveis das duas gonadotrofinas não estão estáveis, mas, ao contrário, mostram oscilações randômicas. Estas oscilações são tidas como representando a secreção pulsátil pela hipófise. Nas mulheres mais velhas, estes surtos pulsáteis ocorrem a cada 1-2 horas, uma frequência similar àquela observada durante a fase folicular de mulheres na pré-menopausa. Embora a frequência seja similar, a amplitude é muito maior. Esta amplitude aumentada é secundária ao aumento na liberação pelo hormônio liberador das gonadotrofinas hipotalâmico (GnRH) e, à capacidade de resposta aumentada da hipófise para o GnRH devido aos níveis de estrogênio baixos. Estudos com o macaco reso sugerem que o local que controla a liberação de GnRH pulsátil é o núcleo arqueado do hipotálamo. Acredita-se que as grandes pulsações de gonadotrofina na circulação periférica são responsáveis por manter os níveis altos dos hormônios encontrados nas mulheres na pós-menopausa.

Durante a vida reprodutiva, os níveis de FSH e LH variam de 4-30 mU/mL, excepcionalmente durante o surto pré-ovulatório, quando eles podem exceder 50 mU/mL e 100 mU/mL, respectivamente. Após a menopausa, os dois sobem a níveis acima de 100 mU/mL, com o FSH elevando-se mais cedo e mais alto do que o LH.

Quando achados clínicos contraditórios ou incertos tornam o diagnóstico da condição de pós-menopausa questionável, as medidas de plasma FSH, LH e níveis de estradiol podem ser úteis. Esta situação ocorre com frequência em mulheres após a histerectomia sem ooforectomia. Os achados de estradiol plasmático abaixo de 20 pg/mL e níveis de FSH e LH elevados são consistentes com a cessação da função ovariana. Em termos práticos, não é necessário medir o LH.

D. Mudanças físicas associadas com a menopausa

1. Trato reprodutivo — Como o estrogênio funciona como um principal fator de crescimento do trato reprodutivo feminino, existem mudanças substanciais na aparência de todos os órgãos reprodutores. A maioria das mulheres na pós-menopausa sente variados graus de mudanças atroficas do epitélio vaginal. As rugas

vaginais achatam progressivamente e o epitélio afina. Isto pode levar à vaginite atrófica sintomática (ver Vaginite atrófica).

Existem também mudanças atróficas da cérvice. Ela geralmente diminui de tamanho e o canal pode ficar estenótico. Há uma redução na secreção do muco cervical. Isto pode contribuir para a secura vaginal excessiva, o que pode causar dispareunia.

A atrofia do útero também é observada, com encolhimento do endométrio e do miométrio. Este encolhimento pode ser benéfico às mulheres que entram no climatério com miomas uterinos. A redução no tamanho e à eliminação de sintomas frequentemente previnem a necessidade de tratamento cirúrgico. Isso também se aplica à adenomiose e a endometriose, ambas as quais se tornam geralmente assintomáticas após a menopausa. As áreas palpáveis e sintomáticas de endometriose geralmente se tornam progressivamente menores e menos problemáticas. Com a cessação da atividade folicular, a estimulação hormonal do endométrio geralmente cessa. A biópsia endometrial pode revelar qualquer coisa, de um endométrio extremamente escasso, atrófico para um que esteja moderadamente proliferativo. O sangramento de pós-menopausa espontâneo pode ocorrer na presença de qualquer um desses padrões. O tecido endometrial revelando hiperplasia glandular (com ou sem hemorragia uterina) é uma indicação de estimulação estrogênica aumentada a partir de produção de estrogênio endógeno (p. ex., conversão de androgênio aumentada) ou proveniente da ingestão exógena de estrogênio.

As trompas e os ovários também diminuem de tamanho na pós-menopausa. Embora isto não produza sintomas, o tamanho pequeno dos ovários os torna de difícil palpação durante o exame pélvico. Um ovário palpável em uma mulher na pós-menopausa deve ser visualizado com suspeita e a presença de uma neoplasia ovariana deve ser considerada.

As estruturas de suporte dos órgãos reprodutores sofrem perda de tônus à medida que os níveis de estrogênio declinam. A deficiência de estrogênio na pós-menopausa pode estar associada com o relaxamento pélvico progressivo.

2. Trato urinário — O estrogênio desempenha um importante papel na manutenção do epitélio da bexiga e da uretra. A deficiência de estrogênio acentuada pode produzir mudanças atróficas nestes órgãos similares às aquelas que ocorrem no epitélio vaginal. Isto pode dar origem à cistite atrófica, caracterizada pela urgência, frequência, incontinência urinária e disúria. A infecção recorrente do trato urinário pode também se desenvolver no cenário da deficiência de estrogênio. A perda de tônus uretral, com ressalto do meato e afinamento do epitélio, favorece a formação de uma carúncula uretral resultando em disúria, sensibilidade do meato e ocasionalmente hematúria. O tratamento das mulheres sintomáticas envolve estrogênio vaginal tópico (ver Terapia por estrogênio).

3. Glândulas mamárias — A regressão do tamanho das mamas durante e após a menopausa é psicologicamente estressante para algumas mulheres. Para aquelas que foram acometidas por sintomas cíclicos de dor nas mamas e formação de cistos, o desaparecimento destes sintomas na pós-menopausa é de grande alívio.

Erickson GP. Normal ovarian function. *Clin Obstet Gynecol* 1978;21:31-52. PMID: 343955.

Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976;19:775-788. PMID: 791558.

Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentrations of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:1020-1024. PMID: 4430702.

Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD. Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982;59:680-686. PMID: 7078905.

Judd HL, Davidson BJ, Frumar AM, Shamonki IM, Lagasse LD, Ballon SC. Serum androgens and estrogens in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:859-871. PMID: 7361834.

► Prevenção da menopausa

Nada pode prevenir a menopausa fisiológica (i.e., a função ovariana não pode ser prolongada indefinidamente) e nada pode ser feito para postergar o seu início ou diminuir a sua progressão. Contudo, a menopausa artificial pode muitas vezes ser prevenida. Quando a radioterapia ionizante é utilizada para o tratamento da doença intra-abdominal, a ablação incidental da função ovariana pode muitas vezes ser evitada. Nesses casos, se uma operação servirá igualmente bem para tratar a doença intra-abdominal, ela deve ser usada em preferência da radioterapia, de modo a preservar os ovários.

A remoção eletiva dos ovários para prevenir o câncer ovariano é frequentemente usada na laparotomia ou laparoscopia em mulheres na pré-menopausa, com aceitação deliberada da menopausa artificial. Esta forma de terapia é cada vez mais usada em mulheres com predisposição genética a câncer de mama e ovariano. Contudo, nas mulheres com baixo risco, isto permanece controverso.

► Condições clínicas associadas com a menopausa

A. Vaginite atrófica

1. Patogênese — À medida que o epitélio afina após a menopausa, o leito capilar transparecerá como um vermelhidão difuso ou irregular. A ruptura dos capilares da superfície produz petéquias irregularmente espalhadas, e uma secreção acastanhada pode ser observada. Uma atrofia posterior do epitélio vaginal deixa o seu leito capilar cada vez mais espaçado, de modo que a aparência hiperêmica dá lugar a uma superfície epitelial suave, gasta, pálida. O epitélio carece de glicogênio, o que leva à uma redução na produção de ácido láctico e a um aumento no pH vaginal para 5,0-7,0. Isto está associado com o desaparecimento de lactobacilos. Cedo no processo, a invasão bacteriana local pode iniciar o prurido e a leucorreia vaginal. A ardência vaginal, dor, dispareunia e uma secreção aquosa fina ou serossanguinolenta também podem ocorrer. O trauma mínimo com o exame ou com relação sexual podem resultar em uma leve hemorragia vaginal. Queixas urinárias, incluindo frequência, urgência, disúria

e incontinência urinária de urgência, também foram descritas em associação com a vaginite atrófica.

2. Diagnóstico — Não há teste específico que quantifique com confiança o grau de atrofia. A tomada de decisão clínica é, portanto, geralmente baseada na sintomatologia da paciente e nos achados do exame físico. Contudo, a citologia vaginal tem sido usada para ajudar no diagnóstico de vaginite atrófica. O grau de maturação das células epiteliais vaginais, como revelado por esfregaços vaginais corados, é um indicador da atividade estrogênica. Entre os vários métodos de avaliação dos esfregaços, os seguintes são mais comumente usados: o **índice de maturação** consiste em uma contagem diferencial de 3 tipos de células escamosas — células parabasais, células intermediárias e células superficiais, nesta ordem — expressas como porcentagens (p. ex., 10/85/5); uma maior porcentagem de células parabasais reflete um grau maior de atrofia. A contagem de cornificação é a porcentagem de células pré-cornificadas e cornificadas entre a contagem de células escamosas totais. Isto é na realidade um índice de maturação simplificado, porque esta porcentagem é essencialmente a mesma daquela das células superficiais.

A avaliação das células epiteliais vaginais exfoliadas é influenciada não apenas pelo nível de atividade estrogênica, mas também por outros hormônios (em particular progesterona e testosterona), inflamação vaginal local, medicação local, sangramento vaginal, pela presença de câncer genital, pela localização da área vaginal amostrada e por variações nas respostas de órgão-alvo (epitelial) à influência estrogênica. Assim, as mulheres com níveis idênticos de estrogênios circulantes podem ter citogramas muito diferentes.

A grande variação nos achados citológicos leva às seguintes conclusões sobre o uso de esfregaços no manejo clínico de mulheres na pós-menopausa: (1) o esfregaço é apenas uma medida aproximada da condição estrogênica e ele pode algumas vezes ser excessivamente enganoso. (2) O citograma vaginal não pode prever se uma mulher está ou não está sentindo sinais e sintomas da menopausa. (3) O esfregaço não pode ser usado como único guia à terapia de suplementação de esteroide; os sinais e sintomas clínicos são mais fidedignos para este propósito.

3. Tratamento — A vaginite atrófica sintomática pode ser manejada com lubrificantes solúveis em água e/ou estrogênios vaginais tópicos, que estão disponíveis na forma de cremes, comprimidos ou anéis de liberação de estradiol (ver Terapia de estrogênio). Os estrogênios sistêmicos também são efetivos no tratamento da vaginite atrófica, mas as preparações vaginais são preferidas quando a terapia por estrogênio está sendo usada unicamente para o tratamento da atrofia vulvovaginal.

B. Fogachos

1. Considerações gerais — O sintoma mais comum e característico do climatério é um distúrbio episódico consistindo em rubor repentino e transpiração, referido como **fogacho**. Ele é observado em aproximadamente 75% das mulheres que passam pela menopausa fisiológica ou têm ooforectomia bilateral. Das mulheres que têm os fogachos, 82% sentem o distúrbio por mais de 1 ano e 25-50% se queixam do sintoma por mais

de 5 anos. A maioria das mulheres revela que os fogachos começam com uma sensação de pressão na cabeça, semelhante a uma cefaleia, aumentando de intensidade até que o fogacho fisiológico ocorra. Palpitações também podem ser percebidas. O verdadeiro rubor é caracterizado como uma sensação de calor ou ardência no rosto, pescoço e peito, seguido imediatamente por um surto de suor que afeta todo o corpo, mas é particularmente proeminente sobre a cabeça, pescoço, parte superior do tórax e costas. Os sintomas menos comuns incluem fraqueza, fadiga, desmaio e vertigem. A duração de todo o episódio varia de momentânea para até 10 minutos de duração; a duração média é de 4 minutos. A frequência varia de 1-2 por hora a 1-2 por semana. Nas mulheres com fogachos sérios, a frequência média é de 54 minutos.

Os pesquisadores têm caracterizado as mudanças fisiológicas associadas com os fogachos e têm mostrado que os sintomas resultam de alterações reais na vasodilatação cutânea, respiração, reduções na temperatura central e elevações na frequência de pulsação. As flutuações nos dados eletrocardiográficos provavelmente refletem as mudanças na condutância cutânea. Não foram observadas mudanças no ritmo cardíaco e na pressão arterial.

A consciência por parte da paciente dos sintomas não corresponde exatamente com as mudanças fisiológicas. As mulheres tomam consciência dos sintomas aproximadamente 1 minuto após o início da vasodilatação cutânea mensurável, e o desconforto persiste por uma média de 4 minutos, enquanto as mudanças físicas persistem por bem mais tempo.

2. Patogênese — O mecanismo exato responsável pelos fogachos é desconhecido, mas os dados fisiológicos e comportamentais indicam que os sintomas resultam de um defeito na função termorregulatória central. Várias observações sustentam esta conclusão: (1) as duas principais mudanças fisiológicas associadas com os fogachos — transpiração e vasodilatação cutânea — são o resultado de diferentes funções simpáticas periféricas. A excitação das glândulas sudoríparas resulta das fibras colinérgicas simpáticas e a vasodilatação cutânea está sob controle das fibras α -adrenérgicas tônicas. Parece improvável que qualquer evento periférico poderia causar a excitação colinérgica das glândulas sudoríparas e o bloqueio α -adrenérgico dos vasos cutâneos, e é bem reconhecido que estas são as duas funções básicas desencadeadas pelos mecanismos termorregulatórios que diminuem a temperatura central. (2) Durante um fogacho, a temperatura central diminui devido à vasodilatação e transpiração cutânea. Se os fogachos fossem o resultado de algum evento periférico, os mecanismos de regulação corporal poderiam prevenir tal doença. (3) Há também uma mudança no comportamento associado com os fogachos. As mulheres sentem calor e têm um desejo consciente de se resfriarem retirando cobertas da cama, ficando a frente de portas ou janelas abertas, se abanando ou usando outros métodos. Este comportamento é observado mesmo na presença de uma temperatura central estável ou decrescente.

A maioria dos pesquisadores acredita que a temperatura central do corpo é mantida próxima a um ponto determinado central que é controlado por centros termorregulatórios centrais, particularmente naqueles do hipotálamo rostral. A temperatura central de referência é semelhante à regulação de um

termostato. Os fogachos parecem resultar de um estreitamento da referência termorregulatória, de modo que aumentos menores que o normal na temperatura corporal central ativam as respostas de perda de calor. Como consequência, os mecanismos de perda de calor, fisiológicos e comportamentais são ativados de modo que a temperatura central será trazida alinhada com a nova referência; isto resulta em uma diminuição da temperatura central.

Como os fogachos ocorrem após a cessação espontânea da função ovariana ou após a ooforectomia, presume-se que o mecanismo subjacente seja iniciado por meio de mudanças endocrinológicas primariamente relacionadas com a privação de estrogênio ovariano. Os baixos níveis de estrogênio isolados não parecem desencadear os fogachos; as crianças e as pacientes pré-puberais com disgenesia gonadal têm níveis baixos de estrogênio, mas não rubor. As pacientes com disgenesia gonadal sentem sintomas se estiverem recebendo estrogênio que é posteriormente retirado. Assim, parece que o estrogênio deve estar presente e então retirado para os fogachos serem sentidos.

Mudanças nas concentrações de norepinefrina (NE) ou serotonina no sistema nervoso central (SNC) provavelmente desempenham um importante papel no desenvolvimento dos fogachos. Estudos com animais e humanos indicam que a NE desempenha um importante papel na etiologia dos fogachos. Os níveis aumentados de NE estiveram correlacionados com um estreitamento da zona termo neutra e foi demonstrado que os níveis plasmáticos dos metabólitos de NE aumentam após um fogacho. Além disso, o uso de agentes farmacológicos que alteram a atividade noradrenérgica central (i.e., clonidina e inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina [IRSN]) mostraram diminuição na gravidade e/ou na frequência dos sintomas vasomotores.

Os estudos também sugerem um papel da serotonina no desenvolvimento dos sintomas vasomotores. A serotonina é tida como importante na termorregulação, uma vez que os estudos têm mostrado um aumento na estimulação dos receptores de serotonina após um estímulo térmico, que então resulta em sensação de fogacho. Além disso, foi demonstrada uma associação entre níveis de serotonina e a gravidade dos sintomas vasomotores em mulheres na menopausa. Por fim, a classe de drogas dos inibidores da recaptção seletiva de serotonina (IRSS) se mostrou efetiva no manejo de sintomas vasomotores nas mulheres na pós-menopausa.

Foi demonstrada uma associação temporal próxima entre a ocorrência de fogachos e a liberação pulsátil de LH. Contudo, a observação de que os fogachos ocorrem após a hipofisectomia sugere que eles não são diretamente causados pela liberação de LH. A aparência de fogachos nas mulheres com defeitos na liberação ou síntese de GnRH (síndrome de Kallmann) também sugere que o próprio GnRH não esteja envolvido no mecanismo do fogacho. A ausência de fogachos nas mulheres com amenorreia hipotalâmica e hipoestrogenemia é intrigante. Estas mulheres têm defeitos no *input* neurotransmissor ou neuroquímico com seus neurônios GnRH. Em particular, o *input* excessivo de opioides e dopamina aos neurônios de GnRH pode ser responsável pela supressão crônica da liberação de GnRH, levando à amenorreia sugere hipotalâmica. A ausência de fogachos nestas

mulheres sugere que *input* aferente alterado dos neurotransmissores ou neuroquímicos para o neurônio de GnRH, que é secundário ao hipogonadismo, leva aos fogachos.

Os fogachos são um aborrecimento maior do que a maioria dos médicos reconhece. As pacientes frequentemente se queixam de suores noturnos e insônia. Há uma relação temporal próxima entre a ocorrência de fogachos e o despertar noturno. As mulheres com fogachos frequentes podem sentir episódios de rubor e despertar a cada hora, o que pode causar um profundo distúrbio do sono que pode, por sua vez, causar distúrbios cognitivos (de memória) e afetivos (ansiedade) em algumas mulheres.

3. Tratamento — Os **estrogênios** são as principais medicações usadas para aliviar os fogachos. Os estrogênios bloqueiam os sintomas e as mudanças fisiológicas percebidas. O seu uso também alivia alguns aspectos do distúrbio do sono. A administração de estrogênio se mostrou aumentando a atividade opioide hipotalâmica nas mulheres na pós-menopausa. Este aumento dos opiáceos hipotalâmicos pode estar envolvido no alívio de fogachos com a administração de estrogênio.

Os **progestogênios** também bloqueiam os fogachos e representam uma forma razoável de terapia de substituição nas mulheres que não podem tomar estrogênios. Contudo, como a adição de progesteronas à terapia hormonal esteve associada com um aumento no risco de câncer de mama, a progesterona não seria a alternativa ideal ao estrogênio para mulheres que estão procurando evitar os efeitos da doença das mamas. A **clonidina**, um alfa agonista de atuação central, é mais efetiva que placebo, mas está associada com efeitos colaterais. Mais recentemente, determinados **IRSS** e **IRSN** se mostraram efetivos no tratamento de fogachos. Os seus efeitos colaterais podem limitar o seu benefício global, mas eles são uma das primeiras opções de alternativas nas mulheres que não estão tomando estrogênio. Determinados IRSS podem também afetar o metabolismo de tamoxifeno para seu metabólito ativo por meio da enzima CYP2D6, um membro do sistema enzimático do citocromo P450 oxidase. Os IRSS como a paroxetina e a fluoxetina têm estado associados com o aumento na recorrência de câncer de mama e/ou morte entre mulheres que usam tamoxifeno. Portanto, até que estudos adicionais estejam disponíveis, deve-se ter cuidado quando usar IRSS, em particular a paroxetina e a fluoxetina, nas mulheres que estão tomando tamoxifeno. A **cimicífuga racemosa** pode ter modestos efeitos na diminuição dos fogachos, mas permanecem preocupações sobre o seu potencial de estimular os tecidos mamário e uterino. A **gabapentina** também diminui os fogachos em cerca de 50-80% e é, portanto, comparável ao estrogênio de acordo com determinados estudos. Contudo, a sedação é o principal efeito colateral que limita sua aceitabilidade para muitas mulheres. Pequenas doses à noite podem ser úteis para mulheres que sofrem de despertar noturno devido a sintomas vasomotores. A **tibolona** é um esteroide sintético com propriedades estrogênicas, progestogênicas e androgênicas que aliviam os sintomas da menopausa e tem sido usada em outros países para este propósito, bem como para preservar a densidade mineral óssea. Contudo, o seu perfil de segurança a longo prazo a respeito do câncer de mama e endometrial permanece controversa. O seu mecanismo de ação poderia sugerir que é improvável o aumento do risco de câncer de mama. Contudo, o Million Women Study registrou um aumento

no risco de câncer de mama entre as usuárias de tibolona na comparação com os controles. Além disso, a tibolona estava associada com um aumento no risco de recorrência de câncer de mama em um ensaio randomizado de paciente com câncer de mama usando tibolona para alívio dos sintomas vasomotores. A ação da tibolona sobre o endométrio também sugere que é improvável que ela cause proliferação endometrial. Isso é corroborado por achados provenientes de estudos demonstrando uma baixa incidência de sangramento vaginal e ausência de hiperplasia endometrial na histologia. Contudo, as taxas de câncer endometrial também foram aumentadas no Million Women Study. Um estudo adicional é necessário para determinar se a tibolona pode ser usada a longo prazo sem aumentar os riscos de câncer da mama e endometrial. O potencial da tibolona para modificar o risco de doença cardiovascular também é desconhecido. Contudo, um estudo avaliando o efeito da tibolona sobre o fluxo sanguíneo do miocárdio demonstrou que a tibolona melhorou o fluxo sanguíneo do miocárdio em mulheres com doença cardíaca isquêmica. As vitaminas E e K, suplementos minerais e fitoestrogênios foram todos tentados para aliviar os sintomas da menopausa, mas não se provaram benéficos. Muitas mulheres expressam uma preferência por **hormônios bioidênticos (BHT)**, com a expectativa de que eles sejam mais seguros, com eficácia comparável. O termo pode ser usado para descrever variadas formulações e, portanto, não é usado consistentemente entre pacientes e profissionais. Para alguns, o termo se refere a hormônios que são quimicamente idênticos àqueles produzidos por seres humanos e inclui formulações que são nomes bem testados aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA). Para a maioria dos outros, o termo se refere a formulações de hormônios feitas sob encomenda que fornecem diferentes doses e vias de administração de estrogênio e progesteronas. Estas formulações compostas não estão sujeitas ao mesmo processo de aprovação regulatório que as formulações com marcas e, portanto, segurança, eficácia e consistência não são de modo algum garantidas. O custo para a paciente pode também ser maior. Nestas formulações compostas, porque elas muitas vezes não são cobertas por subsídios de terceiros. A FDA declarou que as alegações de farmácias de manipulação afirmando que as drogas BHT evitam os riscos de tratamentos aprovados pela FDA e reduzem o risco de sérias doenças como doença cardíaca, isquemia ou câncer de mama não são apoiadas por uma evidência científica confiável. Ela afirma também que a segurança e a eficácia do estriol nestas formulações não foi provada. Portanto, a incorporação do estriol nessas formulações pode não ocorrer sem a autorização de um novo fármaco investigacional. De acordo com a declaração de 2010 North American Menopause Society: "O preenchimento de prescrições para BHT deve incluir a bula dos medicamentos idêntica àquela requerida para produtos que têm a aprovação da agência reguladora. Na ausência de dados sobre eficácia e segurança para qualquer prescrição específica, os dados da razão risco-benefício generalizados de produtos HT comercialmente disponíveis devem aplicar-se igualmente para o BHT".

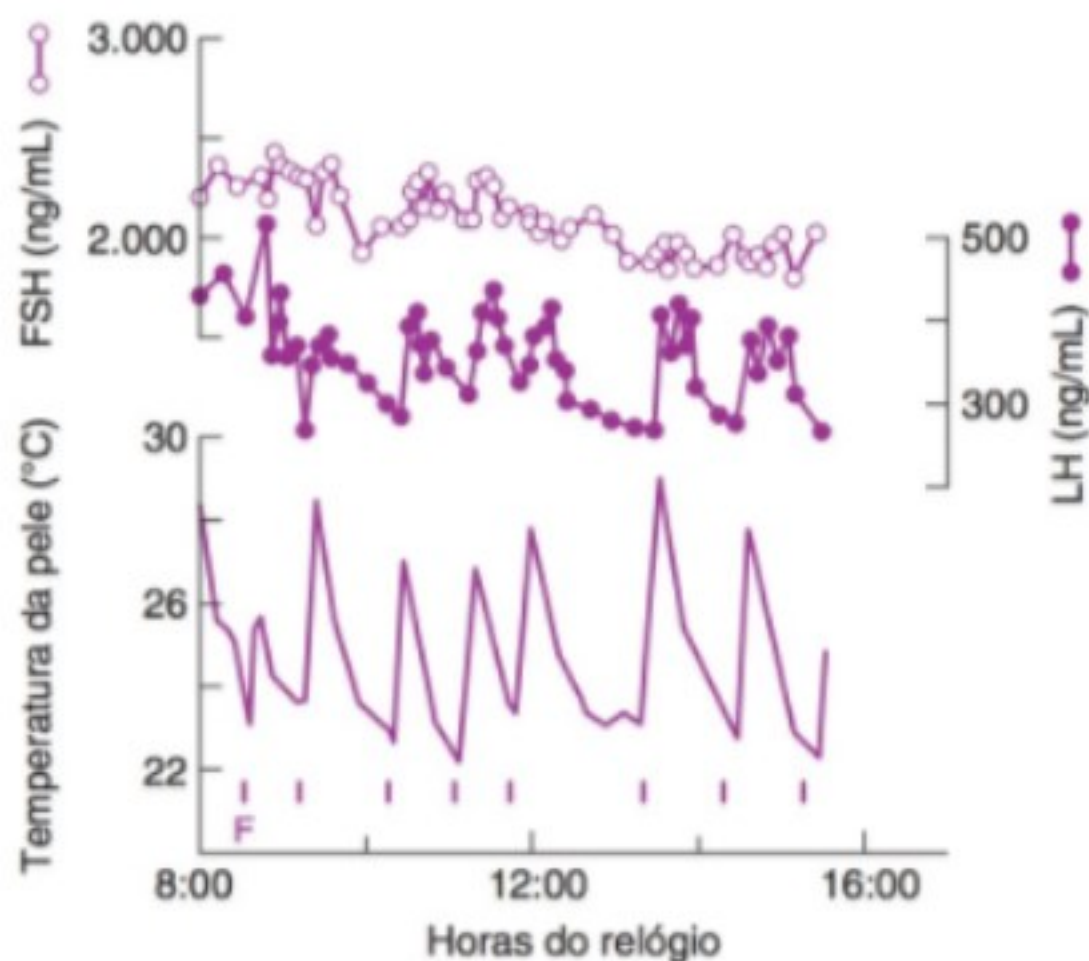
C. Osteoporose

1. Considerações gerais — A osteoporose é definida como um distúrbio esquelético sistêmico caracterizado por baixa massa

óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com um aumento consequente na fragilidade do osso e suscetibilidade ao risco de fratura. Embora a perda óssea gradual ocorra em todos os seres humanos com o envelhecimento, esta perda é acelerada nas mulheres após a cessação da função ovariana. Após a concretização do pico da massa óssea por volta dos 25-30 anos, a perda óssea começa, acelera-se em mulheres na menopausa e então desacelera novamente, mas continua com o avanço dos anos a uma taxa de 1-2% por ano (Fig. 59-3). As mulheres podem perder até 20% de sua massa óssea nos 5-7 anos após a menopausa.

A osteoporose afeta uma estimativa de 10 milhões de norte-americanos com 50 anos de idade ou mais, 80% dos quais são mulheres. Dos norte-americanos com 50 anos ou mais, estima-se que 34 milhões tenham uma massa óssea baixa no quadril, colocando-os em um risco aumentado de osteoporose. A osteoporose é mais grave nas mulheres que se submeteram a ooforectomia precoce ou insuficiência ovariana prematura e naquelas com disgenesia gonadal. A osteoporose ocorre com mais frequência nas mulheres brancas, seguida por asiáticas, hispânicas e afro-americanas.

A perda óssea produz sintomas mínimos, mas leva à redução da força esquelética. Assim, os ossos osteoporóticos são mais suscetíveis a fraturas. Os locais mais comuns de fratura são no corpo vertebral, fêmur proximal e antebraço/punho distal. Números recentes da National Osteoporosis Foundation mostram que a osteoporose é responsável por mais de 1,5 milhões de fraturas por ano. Devido ao envelhecimento da população, espera-se um aumento na prevalência de osteoporose de tal monta que por volta de 2020, 1 em 2 norte-americanos terá a expectativa



▲ **Figura 59-3** Mudanças na espessura cortical metacarpal, como determinado pelas medidas sequenciais em mulheres na pré e pós-menopausa, idade variando entre 30 e 50 anos. Observe a perda óssea nas mulheres na pós-menopausa. (Reproduzida, com permissão, de Nordin BEC, et al. Postmenopausal osteopenia and osteoporosis. *Front Horm Res* 1975;3:131.)

de ter ou estar em risco de osteoporose no quadril. Aproximadamente 1 em 2 mulheres com mais de 50 anos terá uma fratura relacionada à osteoporose no restante de sua vida. A incidência de fraturas do quadril nas mulheres é 2 a 3 vezes maior do que nos homens. A taxa de mortalidade associada com as fraturas do quadril está entre 10 e 20% dentro de 12 meses após a lesão. Dos sobreviventes, 15-25% ficam permanentemente incapacitados. O custo estimado para as fraturas relacionadas à osteoporose nos Estados Unidos totaliza mais de 17 bilhões de dólares por ano. De acordo com o Surgeon General, estes custos podem dobrar ou triplicar por volta do ano de 2040.

Os fatores de risco incluem opções de estilo de vida (i.e., aumento na ingestão de cafeína, tabagismo, ingestão excessiva de álcool, falta de exercício, baixa ingestão de cálcio durante a vida), fatores hormonais (i.e., deficiência de estrogênio proveniente da menopausa, transtornos alimentares), fatores genéticos (i.e., história familiar, fibrose cística, Ehlers-Danlos) distúrbios endocrinológicos (hipertireoidismo, insuficiência suprarrenal, hipertireoidismo), distúrbios clínicos (i.e., lúpus, síndromes de má absorção, linfoma), uso de medicação (i.e., corticosteroides, quimioterapia, suplementação excessiva da tireoide), deficiência de vitamina D, formato do corpo esguio e idade avançada.

2. Patogênese — A perda óssea ocorre porque a reabsorção óssea é excessiva, a formação óssea é diminuída, o pico da massa óssea é baixo ou uma combinação de todos os três fatores. A remodelagem óssea é regulada por muitos fatores, incluindo hormônio sistêmicos, citocinas locais, prostaglandinas e fatores de crescimento locais. Dos hormônios sistêmicos, esteroides sexuais, hormônios da paratireoide, glicocorticoides, hormônios da tireoide e hormônio de crescimento/fatores de crescimento semelhante à insulina provavelmente desempenham um papel.

O estrogênio ovariano e o estrogênio administrado na pós-menopausa são protetores contra a osteoporose. Os mecanismos exatos pelos quais o estrogênio regula a remodelagem óssea não são completamente entendidos. Os estrogênios provavelmente modulam a função de osteoclasto e osteoblasto possivelmente por meio dos efeitos sobre as citocinas e fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformante β e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Os estrogênios podem diminuir a profundidade da erosão dos osteoclastos.

A interleucina-1 (IL-1) e o TNF- α derivados dos macrófagos da medula óssea estimulam a reabsorção óssea e podem inibir a formação óssea. Há evidência para sugerir que eles podem ser regulados por estrogênio, uma vez que a atividade de IL-1 no osso aumenta imediatamente após a menopausa ou a ooforectomia. Além disso, foi mostrado em modelos animais que a inibição de IL-1 e TNF- α após a ooforectomia atenua a perda óssea. A IL-6 e as prostaglandinas, especialmente a prostaglandina E2, também estão envolvidas na remodelagem óssea e são reguladas por esteroides sexuais. Outros fatores, como o fator de crescimento semelhante à insulina e o fator de crescimento de fibroblasto, também desempenham um papel na patogênese da osteoporose e podem ser regulados por esteroides sexuais.

Os androgênios desempenham um papel na remodelagem óssea, uma vez que a deficiência de androgênio está associada com o aumento da perda óssea. O mecanismo preciso pelo qual os androgênios alteram a remodelagem óssea é desconhecido,

mas pode envolver a conversão para estrogênio. Por exemplo, os homens com deficiência de aromatase têm um risco elevado de desenvolver osteoporose, possivelmente devido à diminuição na conversão de androgênio para estrogênio.

As progesteronas podem afetar a remodelagem óssea de um modo similar aos estrogênios e androgênios, mas os mecanismos subjacentes a estes efeitos não são bem entendidos. É possível que eles trabalhem por meio dos receptores de glicocorticoides.

O hormônio da paratireoide (PTH) também desempenha um papel na remodelagem óssea. O PTH estimula a reabsorção óssea, e a ausência deste hormônio inibe o desenvolvimento de osteoporose em estudos com animais e seres humanos. Até agora, não parece que a sensibilidade do osso ao PTH esteja intensificada. É interessante que o aminoterminal do PTH (1-34) inibe a reabsorção óssea.

Os hormônios da tireoide aumentam a reabsorção óssea. O mecanismo exato não é completamente entendido, mas envolve possivelmente a função de osteoclasto acelerada e o metabolismo de cálcio alterado.

O hormônio do crescimento estimula a remodelagem óssea, contudo, os estudos avaliando o efeito da administração de hormônio do crescimento exógeno sobre a osteoporose estabelecida são inconclusivos. Recentemente, novos fatores foram descobertos que estão envolvidos com a regulação da remodelagem óssea: osteoprotegerina, uma proteína que ocorre naturalmente, e a RANKL (receptor ativador do fator nuclear kappa β ligante) regulam a osteoclastogênese e a reabsorção óssea.

Os fatores genéticos podem também afetar o risco de osteoporose. As variações nos receptores α e β de estrogênio expressas no osso estão associadas com o risco alterado de osteoporose e fratura. As variantes no gene receptor da vitamina D e a proteína morfogenética óssea 2 também desempenham um papel na patogênese da osteoporose.

3. Diagnóstico e monitoramento — Embora muito tenha sido feito para estudar os fatores urinários e séricos como prognosticadores da osteoporose, o teste mais preditivo permanece a densitometria óssea com absorciometria duoenérgica (DEXA). Os resultados são dados em gramas ou g/cm². Em 1994, a Organização Mundial de Saúde criou uma definição clinicamente útil da osteoporose. Os resultados de densidade mineral óssea (DMO) são registrados usando escores de T e Z. O escore T é o número de desvios padrões (DP) acima ou abaixo da densidade mineral óssea média para controles normais jovens pareados por sexo. O escore Z compara a paciente com a população pareada por idade e sexo. A densidade óssea normal é definida como um escore T > -1,0 DP na coluna, quadril ou antebraço. As pacientes osteopênicas têm escore de T entre -1,0 e -2,5, ao passo que as pacientes osteoporóticas têm escore de T abaixo de -2,5. Na maioria dos estudos, uma diminuição em 1 DP na massa aumenta o risco de fratura de duas a três vezes. Nas mulheres na pós-menopausa, os critérios de escore de T da OMS devem ser aplicados. Nas mulheres na pré-menopausa, os critérios de DMO da OMS não devem ser aplicados e outros critérios devem ser usados (i.e., escores Z ajustados para etnia ou raça, com -2,0 indicando densidade óssea baixa para a idade cronológica).

A avaliação dos fatores de risco não tem sido tão preditora do risco de fratura quanto a medida de densidade. De maneira

similar, a avaliação dos marcadores bioquímicos de renovação óssea não se mostrou útil para o diagnóstico de osteoporose, mas pode conferir alguma indicação do risco futuro de fratura e/ou ser útil para monitorar a resposta à terapia antirreabsorptiva. Os marcadores da formação óssea incluem fosfatase alcalina sérica específica do osso e osteocalcina. Os marcadores da reabsorção óssea incluem C-telopeptídeo sérico (CTX) e N-telopeptídeo urinário (NTX).

A National Osteoporosis Foundation criou uma série de orientações para o uso e interpretação da medida de densidade mineral óssea. As medidas de densidade mineral óssea são recomendadas para os seguintes grupos: (1) todas as pacientes na pós-menopausa com menos de 65 anos de idade que tem ≥ 1 fatores de risco adicionais para osteoporose (outros além de branca, na pós-menopausa e mulher); (2) todas as mulheres com 65 anos de idade ou mais independentemente dos fatores de risco adicionais; (3) mulheres na pós-menopausa que se apresentam com fraturas; (4) mulheres que consideram a terapia para osteoporose se o teste puder facilitar a decisão; (5) mulheres que fizeram uso da terapia de reposição hormonal por períodos prolongados; (6) mulheres que estiveram em tratamento para monitorar o efeito do tratamento; e (7) mulheres que consideram a interrupção do tratamento.

Outra ferramenta para avaliar o risco e orientar o tratamento é o algoritmo de risco de fraturas (FRAX®). Esta ferramenta incorpora a DMO, bem como outros fatores, para avaliar a probabilidade em 10 anos de fratura do quadril e a probabilidade em 10 anos de fratura osteoporótica maior. Ela é mais útil em pacientes com baixa DMO do quadril oposta à baixa DMO da coluna. É preciso dar consideração especial a pacientes com DMO normal do quadril, mas com baixa DMO da coluna, à medida que a FRAX incorpora as medidas de DMO do quadril. Ela igualmente é destinada para mulheres na pós-menopausa, mas não para as mulheres mais jovens. A terapia pode ser considerada em pacientes com uma probabilidade em 10 anos de fratura do quadril $\geq 3\%$ e uma probabilidade em 10 anos de fratura maior relacionada à osteoporose $\geq 20\%$. A calculadora de FRAX pode ser acessada pelo site <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=9>.

4. Prevenção e tratamento — Todos os indivíduos em risco ou que foram diagnosticados com osteoporose devem ser aconselhados a consumir uma ingestão de **cálcio** adequada (mínimo de 1.200 mg de cálcio elementar por dia). A National Osteoporosis Foundation recomenda **vitamina D** (800-1.000 UI/dia). Parar de fumar, evitar a ingestão excessiva de álcool e praticar exercícios de sustentação de peso e fortalecimento muscular regulares são tarefas a serem estimuladas. A terapia farmacológica deve ser fortemente considerada em mulheres com uma fratura de quadril ou vértebra, nas mulheres com escores de DMO abaixo de $-2,5$ sem fatores de risco e nas mulheres com escores de T de DMO abaixo de $-1,0$ com uma probabilidade em 10 anos para fraturas do quadril de $\geq 3\%$ ou uma probabilidade em 10 anos de fratura osteoporótica maior que $\geq 20\%$. A terapia farmacológica atual para osteopenia/osteoporose, listada em ordem alfabética, inclui (1) **bisfosfonatos**, (2) **calcitonina**, (3) **estrogênios** (com ou sem progestogênios), (4) **hormônio da paratireoide**, (5) **raloxifeno** e (6) **denosumab**.

Os **bisfosfonatos** são excelentes opções para a prevenção e o tratamento da osteoporose. Eles são potentes agentes antirreabsorptivos que se unem aos cristais de hidroxiapatita na superfície dos ossos, entram nos osteoclastos e diminuem as ações de reabsorção pela redução da produção de íons de hidrogênio e enzimas lisossomais. Além disso, eles têm efeitos indiretos, levando os osteoblastos a produzir substâncias que inibem os osteoclastos. Eles aumentam a densidade mineral óssea na coluna, punho e quadril de uma maneira dependente da dose e diminuem o risco de fraturas vertebrais em 30-50%. Além disso, eles reduzem o risco de fraturas não vertebrais subsequentes nas mulheres com osteoporose. Existem 4 bisfosfonatos atualmente disponíveis para a administração oral. O **alendronato** é aprovado pela FDA para a prevenção de osteoporose (5 mg diárias e 35 mg semanais) e para o tratamento da osteoporose estabelecida (10 mg diárias ou 70 mg semanais). O **risedronato** é aprovado pela FDA para a prevenção e tratamento da osteoporose na pós-menopausa. A dose diária recomendada é de 5 mg por dia ou 35 mg semanalmente. O **ibandronato** é aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Ele tem a vantagem de estar disponível em um esquema de dosagem oral diário (2,5 mg) e oral mensal (150 mg), bem como um esquema intravenoso de 3 mg administradas a cada 3 meses. As doses orais diárias de 2,5 mg e mensal de 150 mg são aprovadas para a prevenção e o tratamento de osteoporose. A dose intravenosa de 3 mg é aprovada para tratamento. O **ácido zoledrônico** é aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose nas mulheres na pós-menopausa. Ele é administrado como infusão de 5 mg durante 15 minutos uma vez ao ano para tratamento ou uma vez a cada 2 anos para prevenção. A absorção intestinal de bisfosfonatos é ruim e, portanto, estas medicações devem ser ingeridas pela manhã com 240 mililitros de água, antes de consumir qualquer alimento ou bebida. Nada mais deve ser ingerido via oral por pelo menos 30-60 minutos após a administração oral. A paciente deve também permanecer ereta por 30 minutos após a administração. Os efeitos colaterais mais comuns dos bisfosfonatos são gastrintestinais. Também podem ocorrer dores nas articulações, no osso e no músculo. Os riscos incluem ulceração gástrica e esofágica e, raramente, osteonecrose da mandíbula. A maioria dos casos de osteonecrose da mandíbula foi descrita em pacientes com câncer sendo tratadas com bisfosfonatos intravenosos, mas alguns casos ocorreram em pacientes sendo manejadas para osteoporose na pós-menopausa. Alguns estudos sugerem um aumento no risco de câncer esofágico após o uso de bisfosfonatos, mas outros não. Novos estudos são necessários para avaliar se há um elo direto entre o uso de bisfosfonatos e câncer esofágico. Mais recentemente, um aumento no risco de fratura atípica do fêmur foi registrado em mulheres que usam bisfosfonatos por mais de 5 anos. O risco é provavelmente pequeno, mas deve ser discutido com pacientes que estão considerando o uso desta classe de drogas, ou que estiveram usando esses fármacos por períodos prolongados de tempo. A FDA requereu uma mudança na rotulação dos bisfosfonatos para refletir este risco e irá continuar a monitorar de perto estes resultados. Os médicos e pacientes devem estar cientes de que o diagnóstico destas fraturas atípicas tem sido precedido por um novo episódio de dor na coxa ou na virilha.

A **calcitonina** é um hormônio peptídeo que inibe a atividade de osteoclasto e desse modo inibe a reabsorção óssea. Ela demonstra efeitos positivos sobre a densidade mineral óssea na coluna lombar, embora menos efetivamente que o estrogênio ou os bisfosfonatos. A calcitonina de salmão é a forma mais potente e está disponível para a administração intranasal ou como injeção subcutânea. 100 UI de calcitonina são administrados de modo subcutâneo diariamente ou dia sim ou dia não; a dose de calcitonina intranasal é 200 UI diários. O efeito colateral mais frequente com a via intranasal é a rinite. Outras terapias antirreabsortivas, como os bisfosfonatos, são preferidas sobre a calcitonina, uma vez que elas produzem maiores aumentos na densidade mineral óssea. Contudo, devido às propriedades analgésicas da calcitonina, ela é a terapia preferida em pacientes com dor proveniente da fratura vertebral.

Até recentemente, o **estrogênio** foi a base da terapia para prevenção e tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Contudo, com os achados do ensaio da Women's Health Initiative (WHI) demonstrando, em geral, mais riscos à saúde do que benefícios provenientes da terapia hormonal, ela não é mais uma terapia de primeira linha para a prevenção da osteoporose. A prevenção da osteoporose permanece, todavia, uma indicação aprovada pela FDA para a terapia com estrogênio. Ela é mais bem empregada em mulheres que, por outro lado, poderiam usar a terapia por estrogênio/hormônio para o manejo dos sintomas da menopausa, ou em mulheres que não podem tolerar terapias antirreabsortivas alternativas.

Nos estudos observacionais, o estrogênio diminui o risco de fratura no quadril em 25-50%, das fraturas vertebrais em aproximadamente 50% e reduz o risco de outras fraturas. As dosagens diárias de 0,3-0,625 mg de estrogênios conjugados, 0,5-1 mg de estradiol micronizado, 1,25 mg de sulfato de estrona piperazina, 0,025-0,5 mg de estradiol transdérmico e uma nova dose baixa (0,014 mg) de estradiol transdérmico são todos apropriados para a prevenção da osteoporose. As doses mais baixas (i.e., 0,3 mg de estrogênio conjugado equino) não são tão efetivas quanto as doses mais altas, mas previnem a perda óssea. Para melhores resultados, a terapia deve começar logo após a menopausa.

O **hormônio da paratireoide, teriparatida (PTH [1-34])** foi aprovado pela FDA para uso em mulheres e homens que correm alto risco de fratura, incluindo aqueles com fratura prévia, múltiplos fatores de risco para fratura e falha no tratamento prévio. Apesar de seu efeito nocivo potencial sobre o osso, a administração intermitente de PTH recombinante estimula a formação óssea, e os ensaios clínicos sustentam seu uso no tratamento da osteoporose. Ele deve somente ser usado em pacientes de alto risco devido ao seu alto custo, da necessidade de injeção diária e um possível risco de osteossarcoma.

Os **moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERMS)** são agentes não hormonais que se unem aos receptores de estrogênio e podem exibir atividade agonista ou antagonista de estrogênio. Atualmente, existem três SERMS aprovados para uso nos humanos (tamoxifeno, toremifeno e raloxifeno); contudo, o raloxifeno é o único SERM aprovado para a prevenção e o tratamento da osteoporose. Ele exibe propriedades agonistas estrogênicas no osso (inibe a função de osteoclasto) e no fígado (diminui o colesterol lipoproteína de baixa intensidade) e age como um antagonista na mama e no útero. O raloxifeno, 60 mg

diário, durante 24 meses, está associado com 1-2% de aumento na densidade óssea no quadril e na coluna lombar.

A **terapia combinada** tem sido avaliada na prevenção e/ou tratamento da osteoporose. Esta normalmente tem a forma de um bisfosfonato (i.e., alendronato) e um estrogênio sistêmico. Pequenos aumentos na DMO foram observados com a terapia combinada, mas o efeito sobre o risco de fratura é desconhecido.

Outras terapias foram propostas para o tratamento e prevenção da osteoporose, algumas sem benefício comprovado. As **pro-gesteronas** diminuem os marcadores bioquímicos da reabsorção óssea e preservam a densidade óssea. Quando usadas como monoterapia para osteoporose, elas podem ser mais efetivas na preservação do osso no punho do que na coluna.

O fluoreto tem sido usado na Europa e nos Estados Unidos e está associado com um aumento acentuado no osso trabecular, mas não melhorou as taxas de fratura e em alguns estudos as taxas de fraturas aumentaram. Isto pode ser o resultado de uma falta de aumento no osso cortical. O fluoreto de sódio geralmente não é recomendado para o tratamento da osteoporose.

Os fitoestrogênios são compostos derivados de plantas que têm efeitos iguais ao estrogênio fracos. Embora alguns estudos com animais sejam promissores, não foram demonstrados efeitos sobre a incidência de fraturas nos seres humanos.

A tibolona (ver Fogachos) também aumenta a densidade óssea da coluna lombar e do colo femoral. Os seus efeitos sobre o osso são comparáveis aqueles dos estrogênios. Como abordado previamente, contudo, os aspectos sobre segurança a longo prazo estão atualmente sendo avaliados.

D. Disfunção sexual

Os determinantes do comportamento sexual são complexos e inter-relacionados. A função sexual é tida como sendo regulada por três componentes gerais: a motivação individual (também chamada de desejo ou libido), a competência endócrina e crenças socioculturais. A diminuição da libido é registrada com o aumento na idade. Contudo, as contribuições relativas para esta diminuição na libido da diminuição primária no desejo, das limitações anatômicas à função sexual ou das crenças de que o comportamento sexual é inadequado nas mulheres mais velhas são desconhecidas.

A condição de hipoenstrofenemia leva à atrofia da genitália interna. Embora a dispareunia seja o sintoma mais óbvio de atrofia vaginal, o funcionamento sexual subaproveitado pode ocorrer sem a dispareunia evidente. A sensação genital diminuída (e, portanto, a diminuição da potência sexual na fase de excitação), as secreções glandulares diminuídas, a vasocongestão menor e a diminuição da expansão vaginal podem não ser percebidas como sintomas discretos pela mulher na pós-menopausa, mas podem influenciar a sua percepção de que ela está menos receptiva.

A atrofia genital, uma causa da disfunção sexual na pós-menopausa, responde à terapia por estrogênio. O impacto específico do estrogênio sobre a libido tem sido de difícil determinação. A melhora da anatomia pode também ter um impacto psicológico positivo e pode estimular indiretamente a motivação sexual.

O papel da terapia com androgênio na disfunção sexual feminina é uma área ativa de investigação. Apesar do fato de que o

ovário na pós-menopausa continua a ser uma importante fonte de androgênios por vários anos após a menopausa, os níveis globais de androgênio estão diminuídos, e isto pode contribuir para a diminuição na libido observada durante a menopausa. Além disso, o acréscimo de testosterona à terapia hormonal tem mostrado melhorar a função sexual nas mulheres em ensaios randomizados, controlados por placebo. Contudo, as melhoras na função sexual têm sido, na melhor das hipóteses, modestas. Além disso, a segurança a longo prazo não foi estabelecida. Alguns estudos têm sugerido um aumento no risco de câncer de mama entre mulheres que fazem uso de estrogênio. Portanto, o seu uso permanece controverso.

► Diagnóstico diferencial de sinais e sintomas comuns durante a menopausa

Os sinais e sintomas similares àqueles do climatério podem ser causados por uma variedade de outras doenças. Em geral, observar todo o quadro clínico é útil para estabelecer o diagnóstico adequado. A ausência de evidência de outras doenças aponta para a cessação da função ovariana, enquanto a presença de aspectos proeminentes de outras condições, na ausência de outros sintomas do climatério, sugere uma origem não climatérica.

A. Amenorreia

Por definição, o sintoma primário da menopausa é a ausência de menstruação por 12 meses. A amenorreia pode ocorrer por muitas razões, das quais a menopausa fisiológica é apenas uma. A cessação da função ovariana é de longe a razão mais comum para a amenorreia ocorrer em mulheres com quarenta anos ou entrando nos cinquenta. A amenorreia persistente em mulheres mais jovens pode ser o resultado da cessação prematura da função ovariana, mas deve ser diferenciada de outras causas. Os aspectos óbvios da doença específica sugerem muitas vezes o diagnóstico apropriado (i.e., perda extrema de peso na anorexia nervosa, galactorreia na hiperprolactinemia, hirsutismo e obesidade da doença ovariana policística).

B. Fogachos

Várias doenças podem produzir sensações de rubor que podem ser mal interpretadas como sintomas vasomotores da menopausa. Notáveis são hipertireoidismo, feocromocitoma, síndrome carcinoide, diabetes melito, tuberculose e outras infecções crônicas. Nenhum desses distúrbios produz os sintomas específicos associados com o climatério (i.e., curta duração e distribuição corporal específica). Além disso, a ausência de outros sinais ou sintomas do climatério sugere que alguma outra causa dos rubores deva ser investigada.

C. Sangramento vaginal anormal

Antes da menopausa, o sangramento vaginal irregular é esperado e não necessita de uma avaliação diagnóstica em muitos casos. Contudo, a doença orgânica pode ocorrer neste momento e algumas pacientes requerem avaliação. Se uma mulher com quarenta ou cinquenta anos sente um aumento na duração do ciclo e uma diminuição na quantidade de sangramento, a involução da menopausa pode ser presumida e a amostra endometrial geralmente não se faz necessária. Contudo, se a menstruação ocorrer, ou qualquer padrão de sangramento irregular persistir, a avaliação do endométrio deve ser feita. O procedimento geral é uma biópsia endometrial ou dilatação e curetagem (D&C) para eliminar a hiperplasia endometrial ou câncer. A desvantagem da primeira é que a entrada na cavidade endometrial pode não ser executada no cenário de um orifícioestenótico e os obstáculos da última são maior custo, risco e necessidade de anestesia.

Campisi R, Camilletti J, Mele A, Erriest J, Pedroni P, Guglioni A. Tibolone improves myocardial perfusion in post-menopausal women with ischemic heart disease: an open-label exploratory pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:559-564. PMID: 16458136.

Dimitrakis C, Keramopoulos D, Vourli G, Gaki V, Bredakis N, Keramopoulos A. Clinical effects of tibolone in post-menopausal women after five years of tamoxifen therapy for breast cancer. *Climateric* 2005;8:342-351. PMID: 16390769.

Gambone J, Meldrum DR, Laufer L, Chang RJ, Lu JK, Judd HL. Further delineation of hypothalamic dysfunction responsible for menopausal hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;59:1097-1102. PMID: 6436285.

Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast cancer patients with vasomotor symptoms: A double blind, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-146. PMID: 19167925.

Krapf JM, Simon JA. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in post-menopausal women: *Maturitas* 2009;63:213-219. PMID: 19487090.

National Osteoporosis Foundation. *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.

Ness RB, Albano JD, McTiernan A, Cauley JA. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:41-46. PMID: 19139322.

North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242-255. PMID: 20154637.

Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women with the ADORE study. *Climateric* 2010;13:121-131. PMID: 20166859.

Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:97-106. PMID: 17306645.

Schwenkhagen A, Studd J. Role of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *Maturitas* 2009;63:152-159. PMID: 19359109.

US Food and Drug Administration. Pharmacy Compounding/Compounding of Bio-Identical Hormone Replacement Therapies. 2009. <http://www.fda.gov/News/Events/Testimony/ucm154031.htm>.

World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1. PMID: 7941614.

É mais comum para uma mulher perceber sangramento vaginal devido à atividade ovariana por volta de seis meses após a menopausa. Assim, o sangramento pós-menopausa é muito mais nefasto e necessita de avaliação cada vez que ocorre. A única exceção a esta regra é o sangramento uterino associado com a terapia de reposição de estrogênio. Outras orientações são recomendadas para este tipo de sangramento (ver Terapia por estrogênio).

A doença orgânica está comumente associada com o sangramento na pós-menopausa. Os pólipos endometriais podem ser encontrados, o que pode ser ressecado via histeroscópio. A hiperplasia endometrial pode ser encontrada, frequentemente em mulheres obesas. Isto pode ser tratado pela administração periódica de progestogênios ou pela histerectomia. Se houver desenvolvimento de hiperplasia em uma mulher que toma estrogênios, o acréscimo de progestogênios deve ser considerado. Se houver desenvolvimento de hiperplasia não relacionada à reposição hormonal, a cirurgia deve ser considerada se a paciente tiver um risco cirúrgico baixo ou não tiver confiança na ingestão de progesterona. O achado de câncer endometrial necessita de terapia apropriada dependendo do estágio e do grau do tumor.

D. Vulvovaginite

Muitas doenças vulvares e vaginais específicas (i.e., tricomoniase e candidíase) podem imitar a vulvovaginite atrófica da deficiência de estrogênio. As suas características clínicas especiais geralmente sugerem um teste diagnóstico mais específico. Quando o prurido e o afinamento do epitélio vaginal ou da pele vulvar são as únicas manifestações, o teste terapêutico com aplicações locais de estrogênio pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de vulvovaginite. Quando qualquer branqueamento, engrossamento ou rachadura dos tecidos vulvares está presente, a biópsia para eliminar carcinoma é imperiosa. Lesões salientes ou erosivas devem ser amostradas. A biópsia para eliminar o carcinoma também é necessária para lesões vaginais ou cervicais de aparência suspeita.

E. Dor nas costas

Ocasionalmente, a dor da compressão vertebral proveniente da osteoporose pode imitar aquela da úlcera gástrica, cólica renal, pielonefrite, pancreatite, espondilolistese, estiramento agudo nas costas ou hérnia de disco intervertebral.

► Condições clínicas comuns da mulher idosa, pós-menopausa: papel controverso dos estrogênios

A. Doença cardíaca coronariana (DCC)

A doença cardíaca afeta aproximadamente 8 milhões de mulheres nos Estados Unidos. As mortes causadas pela DCC nas mulheres somam mais de 230.000 por ano. A incidência de morte proveniente da DCC aumenta com a idade em todas as populações e em ambos os sexos. Substancialmente observam-se mais doenças cardíacas em homens mais jovens, com o início dos

problemas cardiovasculares ocorrendo em média 10 anos mais tarde nas mulheres. Antes da idade da menopausa, um número muito baixo de mulheres morre de ataque cardíaco. Após a menopausa, o risco de uma mulher aumenta progressivamente, de modo que as taxas de DCC nas mulheres após a menopausa são aproximadamente 2 a 3 vezes aquelas das mulheres da mesma idade antes da menopausa. Estatísticas como estas, indicando um papel para o sexo e a menopausa no desenvolvimento de DCC, têm conduzido à sugestão de que a deficiência de estrogênio que ocorre após a menopausa é, pelo menos parcialmente, responsável pelo aumento no risco de DCC nas mulheres na pós-menopausa.

As primeiras tentativas em determinar se a cessação da função ovariana está associada com um aumento na incidência de doença cardíaca vieram de grandes estudos epidemiológicos. O estudo de Framingham, no qual quase 3.000 mulheres foram examinadas bienalmente, revelou que, após a menopausa, há, na verdade, um aumento na incidência de doença cardíaca que não está relacionado apenas à idade. Na coorte do Nurse's Health Study de 121.700 mulheres, após o controle para idade e tabagismo, as mulheres que tiveram uma menopausa natural não apresentavam aumento apreciável no risco comparado com aquele das mulheres na pré-menopausa. Contudo, as mulheres que foram submetidas a uma ooforectomia bilateral e sem reposição de estrogênio tiveram um aumento no risco (risco relativo = 2,2) comparado com aquele observado nas mulheres na pré-menopausa.

Estudos de caso-controle também foram realizados comparando o grau de DCC ou a incidência de infarto do miocárdio nas mulheres que se submeteram à ooforectomia precoce com os controles na pré-menopausa de idade pareada. A maioria desses estudos revelou um aumento no risco de doença cardiovascular após a excisão ovariana. Todos estes relatos foram criticados devido ao desvio na seleção de pacientes, particularmente dos controles.

Inúmeros estudos de caso-controle e de grandes coortes têm sido feitos desde então para avaliar o papel dos estrogênios exógenos administrados durante a menopausa sobre a morbidade e a mortalidade provenientes da DCC. A maioria tem mostrado um impacto benéfico desses estrogênios. Embora a magnitude da mudança e a consistência dos resultados pareçam convincentes, deve-se reconhecer que todos esses estudos são observacionais e que a escolha dos controles foi questionada. Em particular, as mulheres que tomam estrogênios têm mais consciência da saúde e devem consultar um médico regularmente para receber sua medicação, ao passo que as mulheres que não tomam estrogênio podem ou não submeterem-se a *checkups* médico regulares. Assim, alguns ou todos os aparentes benefícios dos estrogênios sobre a doença cardíaca podem ter sido uma consequência dessas outras considerações.

Com base nestes estudos observacionais/de caso-controle que sugerem um efeito benéfico dos estrogênios, inúmeros estudos experimentais foram feitos na tentativa de elucidar o(s) mecanismo(s) pelos quais os estrogênios poderiam prevenir a DCC. A evidência para um efeito indireto sobre os lipídeos circulantes e uma ação direta sobre o sistema vascular foi encontrada. Os estrogênios oralmente administrados influenciam o metabolismo do lipídeo hepático e elevam o colesterol de

lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos diminuem e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL). O impacto dos estrogênios administrados por via não oral é de menor magnitude e leva mais tempo para tornar-se aparente.

Inúmeros estudos têm mostrado que os receptores de estrogênio e progesterona estão presentes no coração e na aorta. Assim, os componentes subcelulares necessários para a ação hormonal direta existem nesses tecidos. As células endoteliais dessas artérias produzem fatores em resposta ao estrogênio. Um dos mais potentes destes acredita-se ser o óxido nítrico (NO). O NO exerce vários efeitos sobre a parede arterial. Ele aumenta o monofosfato cíclico de guanosina intracelular no músculo liso arterial, o que resulta em vasodilatação. Ele também inibe a adesão e a agregação de plaquetas, bem como a aderência de monócitos ao endotélio arterial. O estrogênio parece aumentar a produção de NO, e isto pode ser importante na prevenção do vasoespasmismo coronariano e formação de trombo. Em animais, o estrogênio mostrou-se prevenindo a aterosclerose. Em um modelo com coelhos, ele igualmente mostrou-se prevenindo dois dos primeiros passos no processo aterogênico — adesão e migração de monócitos. Isto provavelmente ocorre por meio de um mecanismo mediado por NO. Os estrogênios provavelmente também têm efeitos colaterais sobre a parede dos vasos. Os estrogênios levam a uma condição hipercoagulável, o que pode aumentar o risco de eventos coronarianos. Embora estes mecanismos sejam apenas parcialmente entendidos, eles enfatizam a importância de estudar os efeitos diretos do estrogênio sobre o sistema vascular.

De maneira interessante, o uso de estrogênio tem sido difundido por muitos anos, apesar de que apenas recentemente foram realizados estudos em grande escala, prospectivos, randomizados, controlados por placebo avaliando o efeito da terapia hormonal sobre pontos de avaliação clínicos relevantes nos seres humanos. Um dos primeiros destes estudos foi o Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), que abordou o uso de estrogênio e progesterona na prevenção secundária de eventos coronarianos nas mulheres com DCC conhecida. O HERS mostrou que o tratamento com estrogênio equino conjugado (EC) mais acetato de medroxiprogesterona (MPA) não reduziu a taxa global de eventos de DCC em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca estabelecida. Além disso, houve um aumento precoce no risco de eventos de DCC dentro do primeiro ano de início da TH. Além disso, o ensaio ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis), que foi o primeiro ensaio randomizado de desfechos angiográfico a testar o efeito da TH sobre a progressão da aterosclerose em mulheres na pós-menopausa com estenose coronariana documentada, não mostrou benefícios do EC isolado ou em combinação com a MPA sobre a progressão angiográfica da doença. Consequentemente, sugere-se que os médicos não prescrevam a terapia por estrogênio (TE)/TH para o único propósito da prevenção secundária de eventos coronarianos.

A prevenção primária de DCC por TH também não foi avaliada de uma maneira prospectiva e randomizada até recentemente. O WHI, um ensaio grande, multicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado por placebo de mulheres na pós-menopausa primariamente saudáveis, foi iniciado para avaliar os efeitos de um esquema específico de EC isolado ou em combinação com

o MPA em vários desfechos relacionados à saúde, incluindo a DCC. O braço de estrogênio/progesterona combinada do estudo foi interrompido após 5,2 anos, uma vez que os riscos globais à saúde excederam os benefícios. O aumento nos riscos incluiu um número maior de eventos cardiovasculares. O braço apenas com estrogênio do estudo foi continuado por aproximadamente 7 anos. Este braço do estudo foi interrompido cedo devido a um aumento no risco de AVC. Em geral, não houve redução no risco de eventos coronarianos. De maneira interessante, pareceu haver uma tendência para a diminuição do risco de eventos coronarianos no subconjunto mais jovem de mulheres na pós-menopausa. Este achado foi confirmado em uma subanálise de dados para a faixa etária de 50-59 anos em que os pesquisadores registraram um risco relativo mais baixo para o desfecho combinado de infarto do miocárdio, morte coronariana, revascularização coronariana e angina confirmada entre mulheres com idades entre 50 e 59 anos usando o estrogênio isolado. Além disso, no subconjunto de mulheres que tinham entre 50 e 59 anos de idade que foram alocadas no braço apenas com estrogênio, os níveis mais baixos de cálcio na artéria coronária foram observados, sugerindo que, neste grupo de mulheres recentemente na pós-menopausa, o estrogênio isolado mostra o desenvolvimento de placa aterosclerótica coronariana calcificada.

Houve várias limitações do estudo WHI. Ele não avaliou diferentes dosagens, tipos de estrogênios e progesteronas, nem diferentes rotas de administração (i.e., transdérmico vs. oral). Por fim, muitas das mulheres entraram na menopausa vários anos antes de participarem do estudo. Consequentemente, não foi possível determinar com precisão se é benéfico iniciar a TH com o começo da menopausa, quando podem ocorrer o início ou a aceleração mais rápida da aterosclerose. Como o estrogênio mostrou-se, em modelos experimentais, prevenindo os primeiros sinais de aterogênese, mas elevando o risco cardiovascular no cenário da aterosclerose estabelecida (possivelmente via aumentos nos fatores de coagulação), é possível que os efeitos cardiovasculares colaterais observados neste estudo possam ter ocorrido porque muitas mulheres começaram a TH após o início da menopausa, quando as mudanças ateroscleróticas subclínicas e o dano endotelial irreversível poderiam já ter se estabelecido. De modo a avaliar o possível papel da idade e/ou anos desde a menopausa no desenvolvimento de DCC, os pesquisadores do WHI empreenderam uma análise adicional em vários subgrupos de mulheres. Estas análises adicionais não sugeriram efeito algum da idade (i.e., 50-59 vs. 70-79 ano de idade). Contudo, houve uma sugestão de que um maior número de anos desde a menopausa estava associado com um risco maior. As mulheres que começaram em 10 anos de menopausa tinham menos eventos de DCC do que aquelas que começaram > 20 anos desde a menopausa. Contudo, análises estatísticas dos ensaios WHI combinados não demonstraram que o tempo desde a menopausa alterou o risco global de DCC. Isto enfatiza a importância de continuar a estudar os efeitos de estrogênio, em particular em mulheres mais jovens, entrando recentemente na pós-menopausa. Novos estudos estão atualmente sendo conduzidos para avaliar se a administração de estrogênio a mulheres mais jovens, saudáveis, recentemente entrando na pós-menopausa é segura a partir do ponto de vista cardiovascular.

A decisão de utilizar a TH deve ser primariamente baseada nos benefícios provados de TE/TH sobre outros sistemas, nos potenciais riscos da terapia e na preferência da paciente. Ela não deve ser prescrita para a prevenção de DCC. O emprego a curto prazo da TH para o alívio de sintomas da pós-menopausa é ainda uma opção para mulheres sem contraindicações.

B. Diabetes melito

A terapia hormonal pode diminuir o risco de desenvolver diabetes em mulheres na pós-menopausa. No ensaio HERS, a incidência de diabetes foi significativamente mais baixa nas mulheres que recebem TH quando comparada com mulheres que recebem placebo. O ensaio WHI revelou resultados similares, nos quais a incidência de diabetes era menor no grupo TH quando comparada com o grupo de placebo. As diferenças entre os grupos em ambos os estudos persistiram após o ajuste para índice de massa corporal e circunferência da cintura. Estes resultados forneceram alguma tranquilidade a respeito dos efeitos da TH sobre a tolerância à glicose nas mulheres. Contudo, a TH não deve ser prescrita a mulheres na pós-menopausa para a prevenção do diabetes.

C. Transtornos de humor

Os estudos avaliando os efeitos do estrogênio sobre a depressão e outros transtornos de humor são conflitantes. Embora alguns estudos sugiram efeitos benéficos do estrogênio, outros, incluindo o recente WHI, não. Pesquisas transversais iniciais da comunidade ou de populações grandes, gerais, com base na prática clínica tentaram medir a associação temporal da depressão e da irritabilidade para a cessação da menstruação. Alguns registros indicaram um aumento na incidência de sintomas menores como irritabilidade, disforia e nervosismo cedo na transição da menopausa.

Relatos de estudos de coorte com base na comunidade têm refinado o conhecimento na área do humor, atividade mental e menopausa. O relato longitudinal inicial da coorte norte-americana descobriu um aumento nos sintomas não específicos gerais relatados na menopausa. A depressão em mais de duas entrevistas foi observada em 26% da coorte. A percepção da saúde, em vez da menopausa ou estresses da vida coincidentes, estava mais relacionada à depressão neste estudo. Esses achados são consistentes com o conceito de variabilidade na resposta de uma mulher à menopausa; as características individuais e as autopercepções parecem ser importantes determinantes da experiência de cada mulher sobre o climatério.

A hipótese sobre a etiologia das queixas afetivas na menopausa também inclui uma causa biológica primária (p. ex., uma alteração nos aminos cerebrais). Estudos usando o antagonista opioide naloxona têm demonstrado que a deficiência de estrogênio está associada com baixos níveis de atividade opioide endógena e que a suplementação de estrogênio aumenta a atividade opioide. Estes achados sugerem que os neurotransmissores centrais podem contribuir para a etiologia das queixas afetivas e cognitivas. Os fatores sociológicos postulados como causadores dos sintomas psicológicos, como valores culturais negativos inerentes ao envelhecimento, pode igualmente promover uma experiência de climatério negativa.

Estudos duplo-cegos descobriram melhoras na irritabilidade autorrelatada, na ansiedade branda e na disforia em mulheres tratadas com estrogênio isolado ou quando combinado com progesterona. A melhora do escore de depressão de Beck em mulheres sem fogachos indica que os estrogênios provavelmente têm efeitos diretos sobre a função cerebral.

A depressão e outros resultados da qualidade de vida foram estudados no ensaio WHI. Em geral, o EC isolado ou em combinação com acetato de medroxiprogesterona não melhorou os sintomas depressivos entre mulheres na pós-menopausa com idades entre 50 e 79 anos após 1 e 3 anos. Em uma análise de subgrupo de mulheres com 50 a 54 anos de idade com fogachos, o estrogênio mais a progesterona melhoraram os fogachos e os distúrbios do sono, mas nenhum outro resultado da qualidade de vida. No grupo do estrogênio isolado, houve uma leve melhora no distúrbio do sono e no funcionamento social, mas não outros resultados da qualidade de vida medidos. Portanto, o papel da TH/TE na melhora dos sintomas de depressão após a menopausa permanece sem comprovação.

D. Declínio cognitivo

À medida que a expectativa de vida nas mulheres tem aumentado, tem ocorrido mais pesquisas sobre os efeitos do estrogênio no funcionamento cognitivo em mulheres na pós-menopausa. A pesquisa indica que o estrogênio influencia áreas do cérebro reconhecidamente importantes para a memória. Contudo, dados recentes provenientes do WHI sugerem que o estrogênio isolado ou em combinação com a progesterona não diminui e, na verdade, pode aumentar o risco de declínio cognitivo em mulheres com mais de 65 anos de idade.

E. Mudanças cutâneas e capilares

Com o envelhecimento, mudanças notáveis ocorrem na pele. Há um afinamento generalizado e uma perda da elasticidade, resultando em enrugamento. Estas mudanças são particularmente proeminentes nas áreas expostas à luz (i.e., rosto, pescoço e mãos). Um enrugamento do tipo "cordão de bolsa" ao redor da boca e "pés de galinha" são características. As mudanças de pele sobre o dorso das mãos são particularmente notáveis. Nesta área, a pele pode ser tão fina que se torna quase transparente, com detalhes das veias subjacentes facilmente visíveis.

Histologicamente, a epiderme é afinada e as camadas basais se tornam inativas com a idade. A desidratação é típica. A redução no número de vasos sanguíneos para a pele também é vista. A degeneração das fibras elásticas e de colágeno na derme também parece ser parte do processo de envelhecimento.

Estas mudanças cutâneas são de importância estética e são de grande preocupação para muitas mulheres. É incerto se estas mudanças são primariamente causadas pela menopausa, pelo envelhecimento ou por uma combinação de ambos os fatores. Afirma-se comumente que mulheres submetidas à reposição de estrogênio parecem mais jovens, e a indústria cosmética vêm adicionando estrogênios em cremes para a pele durante anos precisamente por este motivo.

A possibilidade de que os estrogênios possam ter efeitos sobre a pele foi sugerida pela demonstração de receptores de

estrogênio na pele. O número de receptores é mais alto na pele facial, seguido a pele das mamas e coxas. Isto confere aceitação à hipótese de que os estrogênios afetam a pele.

A circulação cutânea é diminuída em mulheres após a ooforectomia. A incorporação de timidina radiomarcada (um índice do metabolismo do novo DNA) é descrita diminuindo durante os vários meses após a ooforectomia. Em alguns estudos com animais, os estrogênios aumentam a taxa mitótica (um reflexo do crescimento) da pele. Os estrogênios podem alterar a vascularização da pele. Eles também mudam o conteúdo de colágeno da derme, como refletido pela incorporação de mucopolissacarídeo, *turnover* de hidroxiprolina e alterações da substância fundamental. Além disso, a síntese dérmica do ácido hialurônico e conteúdo de água dérmica estão intensificados.

O conteúdo e a espessura do colágeno cutâneo foram estudados nas mulheres na pós-menopausa. As diminuições de ambos foram observadas a uma taxa de 1-2% por ano. As perdas correlacionaram-se com o número de anos desde a menopausa, mas não com a idade cronológica. A reposição de estrogênio previne estas perdas ou restaura ambos os parâmetros a valores na pré-menopausa. A maior recuperação é observada em mulheres que começaram com valores baixos. Estes dados foram interpretados para indicar que o estrogênio pode prevenir a perda em mulheres com altos níveis de colágeno na pele, ao passo que, em mulheres com níveis de colágeno baixos, pode restaurar o conteúdo, bem como prevenir uma perda adicional. Embora estes resultados sejam promissores, permanece incerto se eles são clinicamente relevantes. O estrogênio não deve ser prescrito para melhorar a aparência da pele.

Após a menopausa, a maioria das mulheres observa alguma mudança nos padrões de pelos no corpo. Geralmente há uma perda variável de pelos pubianos e axilares. Muitas vezes há uma perda de pelo lanugo nas pálpebras superiores, queixo e bochechas, junto com aumento no crescimento de pelos terminais grosseiros; um leve bigodinho pode se tornar notável. O pelo no corpo e nas extremidades pode aumentar ou diminuir. Uma ligeira calvície é ocasionalmente observada. Todas estas mudanças podem ser parcialmente um resultado da redução dos níveis de estrogênio no caso de níveis razoavelmente bem estabelecidos de testosterona.

F. Sintomas variados

Muitos outros sintomas são atribuídos às mudanças endócrinas da condição de pós-menopausa, mas não foi estabelecida uma relação direta de causa e efeito para eles. Alguns destes, chamados de sintomas do climatério, são tão comuns que merecem uma breve consideração.

Os sintomas possivelmente relacionados à instabilidade específica do sistema nervoso autônomo — mas igualmente atribuíveis à ansiedade ou outros distúrbios emocionais — são parestesia (alfinetada, coceira, formigamento), tontura, tinido, desmaio, escotomas e dispneia. Os sintomas nitidamente de origem não endócrina são fraqueza, fadiga, náusea, vômito, flatulência, anorexia, constipação, diarreia, atralgia e mialgia.

Muitas mulheres erroneamente acreditam que as mudanças endócrinas que acompanham a menopausa produzirão um ganho de peso estável. Homens e mulheres tendem a engordar

nesta passagem da vida, mas a causa é geralmente uma combinação de diminuição do exercício e possivelmente um aumento na ingestão calórica. Pode haver uma redistribuição do peso corporal ocasionada pela deposição de gordura sobre os quadris e abdome. Talvez isto seja parcialmente um efeito endócrino, mas mais provavelmente é o resultado da diminuição da atividade física, do tônus muscular reduzido e de outros efeitos do envelhecimento.

Muitos dos sintomas previamente mencionados ocasionalmente respondem de imediato à administração de estrogênio. Isto não deve iludir os médicos a presumir uma ação endócrina específica para o que na realidade é um efeito placebo.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701. PMID: 15082697.

Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1288-1299. PMID: 16537739.

Espeland MA, Rapp SR, Shumaker AS, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2959-2968. PMID: 15213207.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study research group. *JAMA* 1998;280:605-613. PMID: 9718051.

Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9. PMID: 12513038.

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534. PMID: 12904517.

Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary artery calcium. *N Engl J Med* 2007;356:2591-2602. PMID: 17582069.

Margolis KL, Bonds ED, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175-1187. PMID: 15252707.

Nathan L, Stackhouse J, Goulardris N, Snowling MJ. Estradiol inhibits leukocyte adhesion and transendothelial migration in vivo: possible mechanisms for gender differences in atherosclerosis. *Circ Res* 1999;85:377-385. PMID: 10455066.

Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and Risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23. PMID: 19468079.

Rapp SR, Espeland MQA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Study: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2663-2672. PMID: 12771113.

► Terapia com estrogênio

Toda a mulher com sintomas da menopausa merece uma explicação adequada do evento fisiológico que está experimentando, de modo a dissipar seus temores e abordar os sintomas como fogachos e distúrbio do sono. A tranquilização deve ser enfatizada.

É importante a tranquilização específica sobre a continuidade da atividade sexual.

Enquanto a função ovariana é suficiente para manter algum sangramento uterino, em geral não é requerido nenhum tratamento. Ocasionalmente, as mulheres se queixam de fogachos enquanto a função menstrual ainda está presente. O tratamento com pílulas contraceptivas orais de baixa dosagem, se não existirem contraindicações, aliviará estes sintomas e ajudará a regular os ciclos menstruais durante a transição da menopausa.

A. Indicações

A terapia com estrogênio tem sido usada durante muitos anos para uma variedade de sintomas e condições observadas na população feminina idosa. Contudo, apesar das sugestões de estudos observacionais e experimentais de que os estrogênios previnem muitas condições comuns do envelhecimento, como a doença de Alzheimer e DCC, a terapia com estrogênio somente se provou efetiva na prevenção da osteoporose, no tratamento de sintomas vasomotores e no tratamento da atrofia vulvovaginal. Os resultados do WHI colocam novamente em questão a crença no estrogênio como um “cura tudo” para todas as condições comuns do envelhecimento, em particular àquelas que afetam o cérebro e o coração. Os benefícios adicionais àqueles já estabelecidos são ainda possíveis, mas aguardam provas em estudos em grande escala com seres humanos. Portanto, o uso de estrogênios deve ser limitado às indicações atualmente aprovadas pela FDA: prevenção da osteoporose, tratamento dos sintomas vasomotores e tratamento da atrofia vulvovaginal (ver D. Orientações para manejo da terapia com estrogênio).

B. Complicações

Antes de discutir o manejo da reposição de estrogênio, é necessário revisar as complicações e contraindicações com relação a este tipo de terapia. Estas desempenham um importante papel na decisão final sobre o tratamento para todas as pacientes.

1. Câncer endometrial — O papel da terapia com estrogênio no desenvolvimento do câncer endometrial é um dos assuntos mais altamente cobrados relacionados à menopausa. As atuais preocupações são baseadas em várias linhas de investigação. O alcance dos esforços investigativos leva à conclusão de que a estimulação de estrogênio do endométrio, sem oposição pela progesterona, causa proliferação endometrial, hiperplasia e, por fim, neoplasia. Na maioria dos estudos, descobriu-se uma forte associação, com razões de risco globais de 2 a 8 vezes. A alta dosagem e o tratamento prolongado aumentam o risco. A doença é local na maioria dos casos, embora tumores invasivos mais alastrados tenham sido registrados. Consequentemente, recomendou-se que um progestogênio seja acrescido a TE para reduzir o risco de hiperplasia ou carcinoma endometrial. Algumas mulheres podem sentir efeitos colaterais adversos provenientes da terapia com progesterona. Além disso, o aumento das preocupações sobre o papel da progesterona no aumento do risco de carcinoma de mama entre mulheres usando terapia com estrogênio-progesterona (TPE) tem levado a esforços adicionais para encontrar alternativas às progestogênicos, a fim de neutralizar

os efeitos do estrogênio sobre o endométrio. Os agentes com atividade de agonista/antagonista de estrogênio estão atualmente sendo investigados como possíveis alternativas.

2. Câncer de mama — A idade precoce na menarca e a idade mais avançada na menopausa são fatores de risco conhecidos para o câncer de mama, e a ooforectomia precoce é conhecida por conferir proteção contra esta doença. A atividade ovariana é um importante determinante do risco, assim o estrogênio pode desempenhar um papel no desenvolvimento do câncer de mama. Estudos com camundongos sustentam este panorama. Mais de 30 estudos epidemiológicos foram publicados desde 1974 para determinar o possível elo entre uso de estrogênio na pós-menopausa e câncer de mama. Em geral, os últimos estudos tiveram melhor *design*, qualidade e estratégias analíticas. O número de indivíduos nos estudos mais recentes também foi mais expressivo. Estes resultados nem sempre tiveram concordância. O recente ensaio WHI prospectivo e randomizado também abordou este assunto. Neste estudo houve um risco aumentado de câncer de mama invasivo no braço de estrogênio/progestina. Contudo, no braço de estrogênio isolado, o risco de câncer de mama não foi aumentado em comparação com os controles.

Apesar da inconsistência nos estudos, algumas tendências foram observadas: (1) O uso a longo prazo (i.e., 4-10 anos) esteve associado com um aumento brando no risco em algumas metanálises e no WHI. (2) O acréscimo de progesterona não parece diminuir o risco e pode aumentá-lo. (3) Por fim, o risco não varia em história familiar de câncer de mama ou com doença mamária benigna.

Deve-se lembrar que todas as mulheres correm risco de câncer de mama. Assim, as instruções para o autoexame das mamas, uma avaliação cuidadosa das mamas e a mamografia de rastreamento rotineira devem ser parte do cuidado médico de todas as mulheres mais velhas.

3. Doença tromboembólica — O uso de contraceptivos orais aumenta o risco de doença tromboembólica venosa evidente e de doença subclínica extensa o suficiente para ser detectada por procedimentos laboratoriais como a captação do fibrinogênio marcado com ^{125}I e a cromatografia de fibrinogênio plasmático. O risco de doença tromboembólica venosa também foi aumentado entre usuárias de TE/TPE no WHI, bem como entre usuárias da TH no ensaio HERS.

Os efeitos do estrogênio sobre o mecanismo de coagulação podem contribuir, ou ser responsáveis, pela condição de hipercoagulação generalizada. Os estrogênios orais afetam a síntese dos fatores de coagulação pelo efeito de primeira passagem no fígado, um efeito associado com o aumento no risco de doença tromboembólica. O risco de eventos tromboembólicos com o uso de TE/TPE provavelmente também é mais adiante aumentado entre pacientes com trombofilias herdadas.

O uso de estrogênios transdérmico está provavelmente associado com uma diminuição no risco de eventos tromboembólicos quando comparado com o uso de estrogênios orais. Contudo, ensaios randomizados se fazem necessários para melhor caracterizar os efeitos dos estrogênios transdérmico sobre o risco de eventos tromboembólicos clínicos.

4. AVC — Inúmeros estudos recentes sugerem que a TH está associada com um aumento no risco de AVC. No braço da TPE do WHI, houve um aumento no risco de AVC isquêmico entre aquelas que usavam TPE quando comparadas com o placebo. No braço somente com estrogênio do WHI, houve igualmente um aumento estatisticamente significativo no risco de AVC após cerca de 7 anos de acompanhamento, e este resultado levou ao término do ensaio.

5. Sangramento uterino — Se as pacientes receberem estrogênio e progesterona sequenciais, a maioria irá experimentar algum sangramento uterino, em particular logo após o início da terapia. Este sangramento pode ocorrer durante o intervalo livre de tratamento (sangramento programado), ou enquanto as medicações estão sendo administradas (sangramento não programado). O endométrio hiperplásico pode se desenvolver com este tipo de terapia. Se o sangramento for grave ou prolongado, uma biópsia deve ser executada. Nas mulheres que fazem uso de esquema contínuo combinado de estrogênio e progesterona, o sangramento é comum nos primeiros meses de terapia e geralmente não indica patologia endometrial. Contudo, se o sangramento persistir nessas pacientes, ou for prolongado ou grave a qualquer momento, uma amostra endometrial deve ser obtida. Se a hiperplasia endometrial estiver presente, as medicações podem ser interrompidas, a dose de progesterona pode ser aumentada, ou uma progesterona pode ser administrada a cada dia de administração de estrogênio. Qualquer que seja a abordagem adotada, uma biópsia repetida deve ser executada para certificar-se de que o endométrio hiperplásico se resolveu. A razão de custo-efetividade para a biópsia periódica nas mulheres que não sangram ou sangram apenas durante o intervalo livre de medicação não é boa e indica que tal biópsia é provavelmente desnecessária.

Nas mulheres que tomam apenas estrogênio, a incidência de hiperplasia endometrial pode ser tão alta quanto 25% após apenas 12 meses de terapia. A hiperplasia ocorre em mulheres que não sofrem de sangramento vaginal, sangram apenas durante o intervalo livre de medicação ou sangram durante a administração do fármaco. Assim, uma biópsia pré-tratamento e biópsias endometriais anuais são necessárias em todas as mulheres que recebem estrogênios isolados para avaliar a presença de hiperplasia. Novamente, a retirada do estrogênio ou a TPE combinada pode ser usada para tratar a hiperplasia. A incidência de câncer endometrial irá provavelmente ser reduzida se os programas abordados previamente forem instituídos.

6. Doença da vesícula biliar — Um aumento na incidência de doença da vesícula biliar tem sido registrado após a terapia de reposição de estrogênio. Os estrogênios causam quantidades aumentadas de colesterol coletado na bile. Dois sais biliares primários, colato e quenodesoxicolato, são produzidos pelas células hepáticas. Nas mulheres que tomam estrogênio, os níveis diminuídos de quenodesoxicolato e os níveis aumentados de colato são encontrados na bile. O quenodesoxicolato inibe a atividade da enzima β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA redutase, que regula a síntese de colesterol, e uma diminuição no quenodesoxicolato pode, portanto, causar aumento da atividade de β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA redutase, levando ao aumento da síntese de colesterol. A bile normalmente possui uma saturação de 75-90% no colesterol e mesmo pequenos aumentos desta substância

podem iniciar a precipitação de colesterol e a formação de pedras. Três quartos dos cálculos biliares são compostos predominantemente de colesterol.

7. Metabolismo lipídico — A reposição de estrogênio também exerce um impacto sobre os lipídeos circulantes. Como discutido anteriormente, vários destes efeitos são favoráveis. Contudo, outros podem representar um risco aumentado. A maioria dos lipídeos está ligada a proteínas no sangue, e as concentrações dos vários tipos de lipoproteínas estão associadas com variados riscos de doença cardíaca. Níveis mais baixos do colesterol HDL e concentrações mais altas do colesterol total, colesterol LDL, colesterol de lipoproteína de densidade extremamente baixa e triglicerídeos estão associados com aumento no risco de aterosclerose e doença da artéria coronária. A reposição de estrogênio diminui o colesterol LDL e aumenta o colesterol HDL e os triglicerídeos. O emprego de estrogênios conjugados, 0,624 mg/dia ou menos, ocasiona um aumento de aproximadamente 10% no colesterol HDL. Muita atenção tem sido dada em relação ao impacto dos estrogênios sobre as lipoproteínas para explicar o que pareceu ser um efeito benéfico sobre a TH na doença cardíaca em estudos observacionais iniciais de mulheres mais jovens na pós-menopausa. O impacto dos aumentos nos triglicerídeos induzidos por estrogênio sobre o risco cardiovascular é incerto. Nas pacientes com defeitos familiares de metabolismo de lipoproteína, a terapia de reposição de estrogênio está associada com elevações maciças de triglicerídeos plasmáticos, levando à pancreatite e outras complicações. Contudo, esta é uma complicação bastante incomum da reposição de estrogênio. Os estrogênios transdérmicos talvez tenham menor probabilidade de elevar os níveis de triglicerídeos e assim são preferidos nas mulheres com uma elevação nos níveis de triglicerídeos.

8. Diversos — Outros efeitos colaterais da terapia de estrogênio incluem sangramento uterino, edema generalizado, mastodinia e aumento das mamas, distensão abdominal, sinais e sintomas assemelhando-se aqueles da tensão pré-menstrual, cefaleias (em particular a do tipo "enxaqueca menstrual") e muco cervical excessivo. Estes efeitos colaterais podem estar relacionados com a dose ou ser idiossincráticos e são manejados com a diminuição da dosagem, pelo uso de outro agente ou pela interrupção da medicação.

C. Contraindicações à terapia de reposição de estrogênio

As contraindicações a TE são as seguintes: (1) Sangramento vaginal anormal não diagnosticado; (2) conhecimento, suspeita ou história de câncer de mama; (3) conhecimento ou suspeita de neoplasia dependente do estrogênio; (4) trombose da veia profunda ativa, embolia pulmonar ou história dessas condições; (5) doença tromboembólica arterial (infarto do miocárdio, AVC) e (6) disfunção ou doença hepática. Em geral, a TE deve ser evitada em pacientes com um diagnóstico de câncer endometrial. A TE pode estimular o crescimento de células malignas remanescentes após o tratamento do carcinoma de mama ou endometrial e pode, desse modo, apressar a recorrência de câncer. Portanto, é prudente evitar a TE sistêmica em pacientes com câncer de

mama e na maioria de pacientes com câncer endometrial. Recentemente, sugeriu-se que as mulheres com câncer endometrial inicial (estágio 1) e bem diferenciado (grau 1) podem receber estrogênios após o tratamento primário para o câncer. Deve-se ter cuidado ao seguir esta recomendação até que ela tenha sido adequadamente estudada. Qualquer decisão de usar TE/TPE após um diagnóstico de câncer endometrial deve ser tomada em consulta com o oncologista da paciente. As pacientes que tiveram tumores malignos positivos para receptor de estrogênio das mamas provavelmente não devem receber suplementos de estrogênio sistêmico. Os estrogênios vaginais tópicos para tratar dos sintomas de atrofia urogenital em pacientes com câncer de mama/endometrial podem ser aceitáveis, mas devem primeiro ser discutidos com o oncologista da paciente. Uma história de carcinoma tratado da cérvix ou de ovário não é uma contraindicação a TE. Os estrogênios podem ter efeitos indesejados em algumas pacientes com condições prévias de convulsões, hipertensão, doença fibrocística das mamas, leiomioma uterino, doença do colágeno, hiperlipidemia familiar, cefaleia do tipo enxaqueca, tromboflebite crônica e doença da vesícula biliar. Nas

dosagens baixas recomendadas para a terapia de reposição, o aumento do crescimento dos miomas uterinos, de endometriose ou da mastite cística crônica raramente é uma preocupação.

D. Orientações para o manejo da terapia estrogênica

1. Gerais — Apenas orientações gerais podem ser oferecidas, porque os riscos e benefícios devem ser ponderados para cada paciente. Inúmeras formulações de estrogênio e estrogênio mais progesterona estão disponíveis (Quadro 59-1). As indicações atuais para a TE são alívio dos sintomas da menopausa (incluindo fogachos e atrofia vaginal) e prevenção da osteoporose. Deve-se ter cuidado ao fornecer terapia para outras condições até que estudos mais definitivos tenham sido executados. Se os sintomas de fogachos e atrofia vaginal forem de moderados a graves, a terapia pode ser usada pela menor duração de tempo possível; os sintomas mínimos ou a ausência de sintomas podem não requerer hormônios.

Quadro 59-1 Preparações de estrogênio e progesterona disponíveis nos Estados Unidos para a terapia hormonal

Agente	Como é suprido	Características especiais
Estrogênios orais para o manejo de sintomas vasomotores e geniturinários; considerar fortemente a progesterona para mulheres com útero intacto		
Estrogênio conjugado equino	Comprimidos de 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg	Bem estudado, bem tolerado; aprovado para prevenção da osteoporose, dose de 0,625 mg usada no estudo WHI
Estradiol	Comprimidos de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	Bem tolerado; aprovado para a prevenção de osteoporose
Estrona piperazina (estropipato)	Comprimidos de 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg	
Estrogênio sintético conjugado	Comprimidos de 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg	Não aprovado para a prevenção de osteoporose
Estrogênios transdérmicos para o manejo de sintomas vasomotores e atrofia geniturinária; considerar fortemente a progesterona para mulheres com útero intacto		
Emplastro de estradiol (mg/dia)	Emplastros de 0,025 mg, 0,0375 mg, 0,05 mg, 0,06 mg, 0,075 mg, 0,1 mg	Bem tolerado, 10% rash cutâneo, disponível em formulações semanais e bissemanais; aprovado para a prevenção de osteoporose
Gel de estradiol	Gel, 0,06%; 0,75 mg de estradiol por bomba	Não aprovado para a prevenção da osteoporose
Spray de estradiol	1,5 mg/spray	Não aprovado para a prevenção da osteoporose
Estrogênio transdérmico para a prevenção da osteoporose		
Patch de estradiol (dose baixa)	0,014 mg	Aprovado somente para a prevenção da osteoporose; não aprovado para a prevenção de sintomas vasomotores ou de atrofia geniturinária
Anel intravaginal para o tratamento dos sintomas vasomotores e da atrofia geniturinária; considerar fortemente a progesterona para mulheres com útero intacto		
Estradiol acetato	0,05 mg/dia e 0,1 mg/dia durante 3 meses	Permanece no local durante 3 meses; não aprovado para a prevenção da osteoporose

(continua)

Quadro 59-1 Preparações de estrogênio e progesterona disponíveis nos Estados Unidos para a terapia hormonal (*continuação*)

Estrogênios vaginais para o tratamento de atrofia geniturinária (doses inadequadas para tratar de sintomas vasomotores)		
Crems		
Estrogênio conjugado equino	Crema, 0,625 mg/g	Não aprovado para prevenção de osteoporose ou sintomas vasomotores
Estradiol	Crema, 0,1 mg/g	Não aprovado para prevenção de osteoporose ou sintomas vasomotores
Comprimidos		
Estradiol	Comprimido, 0,010 mg	Não aprovado para prevenção de osteoporose ou sintomas vasomotores
Anéis		
Estradiol	0,0075 mg/dia liberado por 3 meses	Permanece no local durante 3 meses; não aprovado para prevenção de osteoporose ou sintomas vasomotores
Progesteronas orais		
Acetato de medroxiprogesterona	Comprimidos de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg	Bem tolerado, bem estudado
Progesterona micronizada	Cápsulas de 100 mg, 200 mg	Bem tolerado, possível sonolência
Acetato de megestrol	Comprimidos revestidos, 20 mg, 40 mg	Não usado rotineiramente para a terapia hormonal na pós-menopausa
Noretindrona	Comprimidos 0,35 mg	Disponível como “minipílula” de contracepção
Acetato de noretindrona	Comprimidos revestidos, 5 mg	Dosagem provavelmente muito grande para a terapia hormonal rotineira
Progestina Intrauterina		
Dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel	20 µg/dia	Não usado rotineiramente para a terapia hormonal na pós-menopausa, aprovado para uso como contraceptivo e para o sangramento menstrual forte; permanece no local durante 5 anos; pode prevenir a hiperplasia endometrial com poucos efeitos colaterais, mas não aprovado para este uso
Fórmulas de combinação de estrogênio/progesterona indicadas para tratamento de sintomas da menopausa em mulheres com um útero		
Oral		
Estrogênio conjugado equino (EC)/acetato de medroxiprogesterona (MPA)	EC, 0,3 mg/MPA, 1,5 mg; EC 0,45 mg/MPA, 1,5 mg; EC 0,625 mg/MPA, 2,5 mg; EC 0,625 mg/MPA, 5 mg; EC, 0,625 mg nos dias 1-14, então EC 0,625/MPA 5 mg nos dias 15-28	Bem tolerado, bem estudado, aprovado para a prevenção de osteoporose, preparações de 0,625 mg/2,5 mg utilizadas no estudo WHI
Estradiol/acetato de noretindrona	Estradiol 1 mg/noretindrona 0,5 mg	Aprovado para a prevenção de osteoporose
Estradiol/norgestimato	Estradiol, 1 mg × 3 dias, alternando com estradiol, 1 mg/norgestimato, 0,09 mg × 3 dias	Progesterona intermitente; aprovada para a prevenção de osteoporose
Etinilestradiol/acetato de noretindrona	Etinilestradiol, 2,5 µg/noretindrona, 5 mg; etinilestradiol, 5 µg/noretindrona, 1 mg	Aprovada para a prevenção de osteoporose
Estradiol/drospirenona	Estradiol, 1 mg/drospirenona, 5 mg	Não aprovada para a prevenção de osteoporose
Emplastos transdérmicos		
Estradiol/acetato de noretindrona	Estradiol, 0,05 mg/noretindrona, 0,14 mg por dia/estradiol, 0,05 mg/noretindrona, 0,025 mg/dia	Não aprovada para a prevenção da osteoporose
Estradiol/levonorgestrel	Estradiol, 0,045 mg/levonorgestrel, 0,015 mg/dia	Aprovada para a prevenção da osteoporose

Nas mulheres que requerem intervenção farmacológica para a prevenção de **osteoporose**, o estrogênio pode ser usado. Contudo, a TE para a prevenção da osteoporose é geralmente reservada para aquelas mulheres que estão usando estrogênio para os sintomas da menopausa e/ou que não podem tolerar outras terapias antirreabsortivas. As dosagens mais baixas de estrogênio estão sendo cada vez mais usadas para a prevenção de osteoporose para minimizar os riscos da terapia por estrogênio. Existem várias opções disponíveis para o uso de estrogênio ou estrogênio mais progesterona para a prevenção da osteoporose (Quadro 59-1). No passado, as doses-padrão incluíam 0,625 mg de estrogênio conjugado equino, 0,05 mg de estradiol transdérmico e 1 mg de estradiol micronizado. Contudo, 0,3 mg de estrogênio conjugado equino, 0,5 mg de estradiol micronizado e 0,025 mg de emplastos transdérmicos também previnem a perda óssea, embora não tão bem quanto as doses mais altas. Uma nova formulação transdérmica de **dose baixa** (0,014 mg/dia) de estradiol foi recentemente aprovada pela FDA para a prevenção de osteoporose. O início precoce da profilaxia após a interrupção da função ovariana irá manter a mais alta densidade óssea. O início da terapia hormonal logo após a menopausa irá interromper a perda óssea, mas não irá retornar a densidade óssea para aquele nível que estava presente no momento da menopausa.

Para mulheres com fogachos, uma dosagem-padrão de estrogênio, como 0,3-0,625 mg de estrogênio conjugado equino, 0,025 mg de estradiol transdérmico ou 0,5 mg de estradiol oral devem ser administrados diariamente (Quadro 59-1). As doses mais altas podem ser necessárias para aliviar os fogachos. A redução progressiva da dosagem deve ser tentada tão logo seja possível. As formulações adicionais contendo estradiol, estrogênios sintéticos e estrogênio mais progesterona igualmente estão disponíveis (Quadro 59-1).

Nas mulheres que estão sofrendo de vaginite atrófica, as preparações vaginais podem ser usadas e são preferidas sobre os estrogênios sistêmicos. Estas preparações estão disponíveis na forma de cremes (i.e., EC ou estradiol, 0,25 g administrado à noite durante 2 semanas, seguido por duas vezes semanais), comprimidos (10 µg de estradiol administrado à noite durante 2 semanas, seguido por duas vezes semanais) e anéis (anéis de liberação de estradiol, que permanecem no local por 3 meses por vez) (Quadro 59-1). Com os comprimidos, anéis e cremes da dose mais baixa, a proliferação endometrial é rara. Contudo, doses mais altas, presença de sangramento vaginal ou outros fatores de risco podem necessitar de biópsia endometrial periódica ou ultrassonografia para avaliar a espessura endometrial. As progesteronas podem ser necessárias para prevenir, em alguns casos, a proliferação endometrial.

2. Terapia estrogênio-progesterona — Uma das mais sérias preocupações sobre a reposição de estrogênio é a ocorrência de hiperplasia ou câncer endometrial. Os progestogênios opõem-se à ação do estrogênio no endométrio. Os progestogênios reduzem a quantidade de receptores de estrogênio nas células glandulares ou do estroma do endométrio. Estes agentes também bloqueiam a síntese de DNA induzida por estrogênio e eles induzem as enzimas intracelulares do estradiol desidrogenase e sulfotransferase de estrogênio. A primeira reduz o estradiol à

estrona menos potente, enquanto a última converte estrogênio em sulfatos de estrogênio para a rápida eliminação das células endometriais. Além disso, a transformação secretória completa ocorre se os progestogênios são administrados a uma dosagem grande o suficiente durante a duração de tempo apropriada.

Os progestogênios reduzem a ocorrência de câncer endometrial. Os estudos epidemiológicos mostram redução significativa da ocorrência de câncer endometrial com estrogênio mais progesterona comparado com o estrogênio isolado. Um estudo indicou que o emprego de progestogênio por mais de 10 dias ao mês reduziu a ocorrência mais do que o emprego por um intervalo mais curto. No tratamento de mulheres com hormônios, uma preocupação mais prática é a prevenção de hiperplasia endometrial. Inicialmente, os investigadores britânicos mostraram que os estrogênios de alta dosagem (1,25 mg ou mais de EC) resultaram em 32% de hiperplasia, enquanto as doses baixas (0,625 mg ou menos) estimularam 16% das hiperplasias nas mulheres acompanhadas durante 15 meses. Nas mulheres que receberam estrogênio mais progesterona, a ocorrência de hiperplasia foi de 6% e 3%, respectivamente. Comparando a duração da terapia, 7 dias de progestogênio reduziram a ocorrência de hiperplasia para 4%, 10 dias reduziram-na para 2% e 12 dias eliminaram a hiperplasia. As comparações diretas nos ensaios com fármacos também mostraram reduções da hiperplasia nas mulheres que receberam estrogênios e progestogênios comparadas com aquelas que receberam estrogênio isolado. Deve ser salientado que a maioria das lesões endometriais observadas nas mulheres nestes ensaios era de hiperplasias císticas ou simples, o que poderia ser revertido oferecendo progestogênio ou interrompendo o estrogênio.

Uma opção é administrar um progestogênio como o acetato de medroxiprogesterona a uma dosagem de 5-10 mg/dia por 12 a 14 dias a cada mês (ver Quadro 59-1). Se isto for executado, 80 a 90% das mulheres irão sentir algum sangramento vaginal mensalmente no final ou após o progestogênio ser administrado. Uma alternativa é prescrever uma dosagem mais baixa, 2,5 mg, continuamente. Muitas formulações mais recentes de terapia hormonal contêm estrogênio e progestogênio (Quadro 59-1). A administração combinada, contínua de estrogênio mais progestogênio é, hoje, a maneira mais comum de administração. Este esquema promove a atrofia endometrial e resulta em amenorreia em 70 a 90% das mulheres que usam a terapia contínua por mais de 1 ano. O restante irá sangrar ocasionalmente, com a hemorragia geralmente sendo menos frequente, mais curta e mais leve do que a terapia sequencial.

A administração de progestogênios pode estar associada com outros efeitos colaterais desconfortáveis incluindo fadiga, depressão, sensibilidade nas mamas, inchaço, cólicas menstruais e cefaleias. É igualmente importante ter em mente que este foi um esquema contendo progestogênio que foi usado no ensaio WHI, que foi interrompido em grande parte devido a uma tendência ao aumento no risco de **câncer de mama**. No braço apenas com estrogênio, as taxas do câncer de mama não aumentaram sobre os níveis de controle. Esta faz surgir uma preocupação sobre o papel potencial dos progestogênios em aumentar o risco de câncer de mama. Esta preocupação combinada com os potenciais efeitos colaterais dos progestogênios pode levar à eliminação da administração de progestogênio não padrão. Se forem

empregadas dosagens de progestogênios mais baixas ou de duração mais curta, a amostra endometrial para diagnosticar o desenvolvimento de hiperplasia ou câncer deve ser feita. O uso de progestogênios localmente administrados por meio do emprego de um dispositivo intrauterino de levonorgestrel também está sendo considerado como uma estratégia alternativa para minimizar os efeitos colaterais sistêmicos e riscos enquanto mantém a proteção endometrial.

Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684-1692. PMID: 20959578. Beral V, Bull D, Reeves G. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-1551. PMID: 15866308.

Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative Clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol* 2008;164:1407-1415. PMID: 18448442.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333. PMID: 12117397.

► Prognóstico

O prognóstico para a mulher na pós-menopausa que não desenvolve deficiência de estrogênio clinicamente manifestada inclui somente os perigos corriqueiros da doença e do envelhecimento. Para a mulher que desenvolve sinais e sintomas de deficiência de estrogênio, a terapia hormonal pode corrigir os sinais e sintomas físicos e prevenir o desenvolvimento de osteoporose. A correção de sinais e sintomas estressantes menores pode melhorar o bem-estar geral da mulher na pós-menopausa e ajudá-la a se comprometer a uma vida vigorosa. Contudo, a terapia hormonal para a mulher na pós-menopausa que não a necessita não serve para propósito algum e pode ocasionar efeitos colaterais desagradáveis e impor riscos desnecessários à sua saúde.

Violência doméstica e abuso sexual

Michael C. Lu, MD, MPH
Jessica S. Lu, MPH
Vivian P. Halfin, MD

60

Para muitas vítimas de violência doméstica e de abuso sexual, o primeiro contato com o sistema de saúde é com o ginecologista e obstetra ou com o médico de atenção primária. Consequentemente, é fundamental que esses profissionais estejam informados na identificação, avaliação e tratamento desses pacientes.

VIOLÊNCIA DOMÉSTICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Dor pélvica crônica
- ▶ Disfunções sexuais, como diminuição de interesse ou de excitação, dispareunia, ou anorgasmia
- ▶ Vaginite crônica ou recorrente
- ▶ Ansiedade ou lágrimas antes ou durante o exame pélvico
- ▶ Queixas corporais múltiplas persistentes, como cefaleias crônicas, palpitações, queixas abdominais ou distúrbios do sono e do apetite
- ▶ Transtornos alimentares
- ▶ Distúrbio somatoforme
- ▶ Paciente depressiva ou suicida
- ▶ Ansiedade ou distúrbios do sono
- ▶ Paciente que se automedica com álcool ou outras substâncias
- ▶ Transtorno do estresse pós-traumático
- ▶ Transtornos de personalidade caracterizados por traços de caráter mal-adaptativos
- ▶ Transtorno de personalidade múltipla

Embora a casa seja muitas vezes considerada um porto seguro, é o local das manifestações de violência mais comum na sociedade hoje. A violência por parceiro doméstico ou íntimo comumente refere-se à violência perpetrada contra mulheres adolescentes e

adultas dentro do contexto das relações familiares ou íntimas. Embora as vítimas de violência doméstica possam ser do sexo masculino ou feminino, 90-95% das vítimas são mulheres. A violência doméstica é caracterizada por um padrão de comportamento manifestado em ataques físicos e sexuais, bem como coerção psicológica e econômica.

O abusador usa o comportamento a fim de estabelecer e manter dominação e controle sobre a vítima. Como o abuso geralmente é acompanhado por vergonha e culpa, a vítima muitas vezes não o relata. Como resultado da falta significativa de relatos, é difícil compilar dados exatos sobre a incidência de violência doméstica. A cada ano, aproximadamente 4-5 milhões de mulheres apanham de seus parceiros íntimos. A violência por um parceiro íntimo é responsável por aproximadamente 21% de todos os crimes violentos experimentados por mulheres. Mais de 40% de todas as vítimas de homicídio do sexo feminino são mortas por seus maridos, namorados ou ex-companheiros. Estima-se que pelo menos um quinto de todas as mulheres americanas seja fisicamente abusada por um parceiro ou ex-parceiro durante o transcorrer da vida.

Ato violentos podem incluir ameaças, arremesso de objetos, empurrões, chutes, pancadas, tapas, abuso sexual e ameaça com uma arma. A violência doméstica muitas vezes inclui abuso verbal, intimidação, isolamento social progressivo e privação de comida, dinheiro, transporte ou acesso ao cuidado médico. A violência geralmente ocorre em um ciclo previsível, progressivo. A fase de desenvolvimento de tensão é caracterizada por discussão e acusação à medida que a raiva se intensifica. Isso leva à fase de maus tratos, que pode envolver ameaças verbais, abuso sexual, golpes físicos e uso de armas. A fase de maus tratos é seguida por uma fase de "lua-de-mel", durante a qual o abusador pode negar a violência, dar pretextos por bater, desculpar-se, comprar presentes e prometer nunca mais fazer isto, até iniciar o próximo ciclo. Embora desemprego, pobreza e abuso de álcool e de drogas aumentem a probabilidade de abuso, a violência doméstica perpassa todas as linhas raciais, étnicas, religiosas, educacionais e socioeconômicas. A violência doméstica ocorre muitas vezes dentro de uma estrutura de violência familiar que pode incluir abuso infantil, abuso de idosos, ou abuso de adultos que estão incapacitados. Estima-se

que o abuso infantil ocorra em 33-77% das famílias nas quais os adultos são abusados.

► Prevenção

Se a violência chegou a um ponto em que a paciente está temerosa por sua segurança ou de seu filho, ela deve receber guarida. Um passo importante na abordagem da violência é ajudar a vítima a estabelecer um plano de segurança. O American College of Obstetricians and Gynecologists (www.acog.org) distribui pequenos cartões com sugestão de passos para a realização de um plano de fuga. Estes cartões podem ser entregues à paciente ou deixados em locais onde uma mulher possa pegá-los sem a preocupação de ser observada por seu parceiro acompanhante.

O fornecimento de materiais que abordam a violência doméstica e suas consequências pode algumas vezes ajudar as vítimas a tomarem uma atitude para terminar com a violência. Estes materiais demonstram às mulheres que os consultórios de seus médicos são um recurso e um local seguro, caso elas decidam tomar uma iniciativa. Uma lista de recursos de referência deve estar prontamente disponível nos consultórios médicos. A lista deve incluir números de telefone para departamentos policiais, centros de crise de estupros, serviços de aconselhamento, programas de autoajuda e agências de defesas que possam fornecer suporte legal, financeiro e emocional.

► Achados clínicos

As sobreviventes de violência doméstica ou abuso sexual podem se apresentar aos profissionais de cuidado com a saúde em uma variedade de cenários clínicos. A prevalência de violência doméstica entre pacientes em cenários de cuidado ambulatorial é estimada entre 20 e 30%.

Essas pacientes registram comumente dor pélvica crônica a seus ginecologistas. Uma história de abuso sexual é encontrada em significativamente mais mulheres com dor pélvica crônica quando comparadas a outras condições ginecológicas. Outras podem se queixar de disfunções sexuais, como diminuição do interesse, dispareunia ou anorgasmia. As vítimas de incesto têm uma taxa muito alta de disfunção sexual e podem evitar o sexo ou buscá-lo compulsivamente. Outras ainda podem se apresentar com vaginite crônica ou recorrente. Algumas mulheres podem se apresentar para uma consulta ginecológica de rotina, mas ficam ansiosas e temerosas antes ou durante o exame pélvico.

Algumas mulheres se apresentam a seus médicos de atenção primária com queixas corporais múltiplas persistentes, como cefaleias crônicas, palpitações, queixas abdominais ou distúrbios do sono e de apetite. Transtornos alimentares podem ser mais comuns entre as vítimas de abuso. Outras podem ter um distúrbio somatoforme. Esta condição é caracterizada por sintomas físicos sugerindo uma condição física para a qual não existem achados orgânicos ou mecanismos fisiológicos demonstráveis. Diante de um exame negativo, pode haver evidência ou presunção de que os sintomas estão ligados a fatores ou conflitos psicológicos. As mulheres que satisfazem os critérios para o distúrbio somatoforme muitas vezes apresentam uma história de abuso.

Em uma instituição de saúde mental, as vítimas de violência doméstica ou abuso sexual podem observar sensações de

depressão ou suicídio. Elas podem ter transtornos de ansiedade ou do sono que podem ser automedicados com álcool ou outras substâncias. Mais comumente, essas mulheres podem desenvolver transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), que ocorre em indivíduos que vivenciaram um evento psicologicamente estressante que está fora do alcance da experiência humana normal. Os sintomas de TEPT incluem uma nova experiência do evento traumático por meio de memórias intrusas, sonhos, *flashbacks*, ou exposição a eventos simbólicos do trauma. As pacientes com TEPT também exibem um "entorpecimento psíquico", isto é, elas ficam isoladas de outras pessoas e têm dificuldade em sentir emoções, especialmente aquelas associadas com intimidade ou sexualidade. Outros sintomas clínicos incluem transtornos de personalidade caracterizados por traços de caráter mal-adaptado. Em casos muito extremos, as pacientes podem apresentar transtornos de personalidade múltiplos, caracterizados por ter ≥ 2 personalidades distintas existentes dentro de si. Este transtorno é acentuado por um distúrbio nas funções normalmente integradas de identidade, memória e consciência como resultado da dissociação das experiências traumáticas.

O problema da violência doméstica na gravidez merece menção especial, porque é uma ameaça à mãe e ao seu feto em desenvolvimento. As estimativas de prevalência de violência doméstica na gravidez estão na variação de 1-20%, com a maioria dos estudos identificando taxas entre 4 e 8%. Estas estimativas sugerem que a violência é um problema mais comum para as gestantes do que a pré-eclâmpsia, o diabetes gestacional e a placenta prévia, condições para as quais as gestantes são rotineiramente rastreadas e avaliadas. Alguma evidência sugere que a violência pode aumentar durante a gravidez, especialmente no período de pós-parto. O abuso está associado com aumento do estresse físico e psicológico, utilização de cuidado pré-natal inadequada, nutrição insuficiente e ganho de peso, e aumento nos riscos comportamentais maternos (cigarro, álcool e abuso de substâncias). Estes podem levar a problemas no crescimento e no desenvolvimento fetal. O trauma físico pode causar descolamento da placenta, trabalho de parto pré-termo, ruptura prematura das membranas pré-termo e lesões e morte materna e fetal.

► Diagnóstico diferencial

Embora as mulheres abusadas procurem com frequência ajuda médica, apenas 1 em 20 é corretamente identificada pelos profissionais aos quais elas se voltam para ajuda. As barreiras ao diagnóstico incluem a falta de conhecimento ou treinamento por parte do profissional, falta de reconhecimento da prevalência disseminada do problema, restrições de tempo, medo de ofender a paciente e uma sensação de impotência na área de tratamento. A pesquisa sugere que o uso de questões de avaliação de abuso em registros clínicos padrão pode aumentar o rastreamento e a documentação. Além disso, como muitas mulheres não revelam voluntariamente o abuso, perguntar diretamente a cada paciente sobre vitimização prévia ou atual aumenta a probabilidade de revelação.

A avaliação de rastreamento deve ser precedida com uma afirmação para estabelecer que o rastreamento é universal, como "Eu gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre trauma físico, sexual e emocional porque nós sabemos que estes são comuns e

afetam a saúde feminina". O questionamento direto usando frases de maneira condutiva específicas deve ser o seguinte:

- Alguém próximo a você já ameaçou machucá-la?
- Alguém já lhe bateu, chutou, sufocou ou machucou fisicamente?
- Alguém, incluindo o seu parceiro, já lhe forçou a ter relações sexuais?
- Você já teve medo do seu parceiro?

As taxas de revelação serão mais elevadas quando as perguntas forem feitas frente a frente pelo profissional clínico em vez de um questionário e quando descrições de modo condutivo específicas, em vez dos termos "abuso", "violência doméstica" ou "estupro", forem usadas. As vítimas de abuso são com frequência acompanhadas às consultas de saúde pelo agressor, que pode parecer superprotetor ou dominador e pode responder as perguntas que são direcionadas à mulher. É importante fazer as perguntas à paciente em particular, longe do parceiro. É igualmente importante fazer as perguntas longe de crianças, membros da família ou amigos e evitar usá-los como intérpretes ao formular perguntas sobre a violência.

No ambiente do consultório, a estratégia mais efetiva e eficiente para fornecer assistência a uma mulher que revelou o abuso envolve o reconhecimento e a documentação do trauma, avaliando a segurança imediata, estabelecendo um plano de segurança e fornecendo à paciente educação e encaminhamentos a serviços de apoio comunitários. Um passo inicial essencial é reconhecer o trauma. É importante reforçar à vítima que ela não é culpada, uma vez que muitas vítimas têm problemas em acreditar que não são responsáveis pelo abuso.

A documentação da violência doméstica não é diferente de documentar outras interações da paciente, mas essa documentação pode fornecer uma importante evidência de apoio no tribunal para colocar um fim à violência. Citações diretas da explanação da paciente de suas lesões devem ser registradas. Fotografias devem ser tiradas após o consentimento ser dado. Deve-se fazer todos os esforços para manter a confidencialidade de modo a evitar retaliações por parte dos agressores quando estes suspeitarem da revelação do abuso. O médico ou profissional de cuidado com a saúde pode ser requerido pela lei estadual a registrar a violência doméstica real ou suspeitada.

Uma vez que a violência doméstica é reconhecida e documentada, o passo seguinte é avaliar a segurança imediata e estabelecer um plano de segurança. A letalidade da violência deve ser avaliada por meio de perguntas do tipo:

- O seu parceiro alguma vez ameaçou matar você ou seus filhos?
- Existem armas na casa?
- O seu parceiro abusa do álcool ou das drogas?
- É seguro para você ir para casa?
- As crianças (ou outros dependentes) estão seguras?

▶ Tratamento

Dada a alta taxa de sintomatologia psiquiátrica nesta população, o encaminhamento para avaliação e aconselhamento psiquiátricos pode ser útil. As pacientes que estão sofrendo de transtorno

de estresse pós-traumático podem se beneficiar da psicoterapia e possivelmente também da medicação. Aquelas com depressão, abuso de substâncias ou ansiedade, transtornos de personalidade ou transtornos dissociativos também irão requerer tratamento contínuo. Psiquiatras ou outros profissionais de saúde mental podem servir para coordenar uma variedade de modalidades de tratamento para as vítimas: terapia individual, de casais e familiar; desintoxicação e tratamento para abuso de substâncias e grupos de proteção.

Apesar dos melhores esforços dos médicos e outros profissionais de cuidado com a saúde, algumas mulheres podem inicialmente ser incapazes de extirparem por conta própria a vitimização. Para estas, um encontro com um sistema de cuidado com saúde que elas considerem como não culposos, acessível e de suporte irá ajudar a maximizar as chances de fazerem uma mudança positiva em suas vidas em algum momento no futuro.

Campbell JC. Health consequences of intimate partner violence. *Lancet* 2002;359:1331-1336. PMID: 11965265.

Chambliss LP. Intimate partner violence and its implication for pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:385-397. PMID: 18463468.

Rabin RF, Jennings JMN, Campbell JC, Bair-Merritt MH. Intimate partner violence screening tools: a systematic review. *Am J Prev Med* 2009;36:439-445.e4. PMID: 19362697.

Rhodes KV, Levinson W. Interventions for intimate partner violence against women: Clinical applications. *JAMA* 2003;289:601-605. PMID: 12578493.

Sarkar NN. The impact of intimate partner violence on women's reproductive health and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:266-271. PMID: 18569465.

United States Preventive Services Task Force. Screening for family and intimate partner violence: Recommendation statement. *Ann Fam Med* 2004;2:156-160. PMID: 15083857.

Wathen CN, MacMillan HL. Interventions for violence against women: Scientific review. *JAMA* 2003;289:589-600.

ABUSO SEXUAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Queixas de ter sido espancada
- ▶ Queixas sobre a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) ou outras doenças sexualmente transmissíveis
- ▶ Sintomas psiquiátricos incluindo depressão, ansiedade ou uma tentativa de suicídio
- ▶ TEPT
- ▶ Sintomas somáticos incluindo distúrbio do sono e dos padrões alimentares, irritabilidade gastrointestinal (náusea como predominante), dormência muscular, fadiga, cefaleia tensional e reações de amedrontamento intensas
- ▶ Sintomas de irritação vaginal ocorrendo em mais de 50% das vítimas

- Dor e sangramento retal são frequentes nas pacientes sujeitas à penetração anal
- Trauma ginecológico
- Fuga por meio do uso de álcool e drogas

O **abuso sexual** é qualquer ato sexual executado sem o consentimento da pessoa. O abuso sexual inclui penetração genital, oral ou anal por uma parte do corpo do acusado ou por um objeto. Ele pode resultar da força, da ameaça de força sobre a vítima ou outra pessoa, ou da incapacidade da vítima de dar o consentimento adequado. Muitos Estados têm agora adotado o termo legal, independente do gênero, *abuso sexual*, em vez de *estupro*, que tradicionalmente se referia à penetração vaginal forçada por um abusador do sexo masculino.

Um número estimado de 700.000 a 1.000.000 de mulheres americanas são sexualmente abusadas todo ano. Estas estimativas são mais altas do que os registros oficiais de crime, porque a maioria dos casos passa sem registro. De acordo com uma estimativa, apenas 30% dos estupros são relatados à polícia e 50% das vítimas de estupro não contam a ninguém. Pelo menos 20% das mulheres adultas, 15% das mulheres em idade universitária e 12% das adolescentes sofreram abuso e ataque sexual durante suas vidas. O abuso sexual ocorre em todas as faixas etárias, grupos étnico-raciais e socioeconômicos, mas a sua incidência pode ser mais alta para mulheres afro-americanas e para adolescentes. Em vários estudos, aproximadamente de um quarto até a metade das vítimas de abuso sexual tinham menos de 18 anos de idade. As muito jovens, as idosas e as física ou mentalmente incapacitadas podem estar particularmente vulneráveis ao abuso sexual.

Inúmeras variantes do abuso sexual merecem menção especial. O **estupro marital** é definido como relação sexual forçada ou atos sexuais relatados em uma relação marital sem o consentimento de um parceiro. O **estupro feito por um conhecido** se refere àqueles abusos sexuais cometidos por alguém conhecido da vítima. Mais de 75% dos estupros de adolescentes são cometidos por um conhecido. Quando o conhecido é um membro da família, incluindo padrastos e figuras parentais vivendo em casa, o abuso sexual é referido como **incesto**. Quando a atividade sexual forçada ou indesejada ocorre no contexto de uma relação de namoro, ele é referido como **estupro no namoro**. Nesta situação, a mulher pode voluntariamente participar do jogo sexual, mas a relação ocorre, muitas vezes, forçada, sem o seu consentimento. O uso de álcool está frequentemente associado com o estupro no namoro. “Drogas de estupro” como flunitrazepam e gama-hidroxibutirato (GHB) também foram usadas para diminuir a capacidade feminina de consentir ou lembrar do abuso.

O **estupro com uma menor de idade** se refere à relação sexual com uma mulher com a idade abaixo da especificada por lei estadual (variando de 14-18 anos de idade); o consentimento de uma adolescente com menos desta idade é legalmente irrelevante porque ela é definida como incapaz de consentir. O **abuso sexual infantil** é definido como contato ou interação entre uma criança e um adulto quando a criança está sendo usada para a estimulação sexual deste adulto ou de outra pessoa. Todos os

50 Estados dos EUA e o Distrito de Colúmbia ordenam o relato de abuso infantil, incluindo o abuso sexual infantil. Aproximadamente metade dos Estados também requer que os médicos relatem estupro com uma menor de idade. Os médicos devem estar familiarizados com as leis em seus Estados; a falha em registrar o abuso sexual contra crianças pode sujeitar os médicos a pena e encarceramento por até 1 ano.

A nossa sociedade tem muitas percepções erradas sobre o abuso sexual. As vítimas são muitas vezes culpadas por terem estimulado o ataque por meio de seu comportamento ou vestes, por não resistirem suficientemente ao ataque, por serem promíscuas ou por terem motivos dissimulados para prestar queixa. Esta culpabilidade errada é muitas vezes internalizada pelas vítimas, o que (além do medo de retaliação) pode explicar sua relutância em registrar o crime violento às autoridades. Outra percepção errada comum é a de que o estupro é uma extensão impulsiva ou agressiva do impulso sexual normal por parte do estuprador. A motivação para a maioria dos ataques sexuais, contudo, parece não ser gratificação sexual, mas sim degradação, terrorização e humilhação da vítima. O ataque é muitas vezes uma demonstração de força (estupro de poder), raiva (estupro de raiva) ou sadismo manifestado na tortura ritualizada ou mutilação da vítima (estupro sadístico) por parte do estuprador.

► Prevenção

Grande parte deste capítulo aborda o papel e as responsabilidades do profissional de cuidado com a saúde no tratamento das vítimas de violência doméstica e abuso sexual após estes terem ocorrido. Um dos maiores desafios para os profissionais de cuidado com a saúde e da saúde pública que trabalham para melhorar a saúde feminina continua a ser a epidemia de violência contra as mulheres na sociedade e no mundo todo. Ainda faltam muitos aspectos a ser aprendidos e realizados sobre a prevenção primária da violência.

► Achados clínicos

A maioria das vítimas de estupro que se dirige a salas de emergência não admite abertamente ter sido sexualmente abusada. Ao contrário, elas podem se queixar de terem sido violadas ou podem externar preocupações sobre a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) ou sobre outras doenças sexualmente transmissíveis. Outras podem se apresentar com sintomas psiquiátricos incluindo depressão, ansiedade ou tentativas de suicídio. A menos que o clínico de atenção primária, ginecologista-obstetra ou o psiquiatra obtenha uma história sexual, as vítimas de abuso permanecerão não identificadas como tal e serão inadequadamente tratadas.

Uma síndrome de “trauma de estupro” muitas vezes ocorre após um abuso sexual. A resposta inicial (fase aguda) pode durar por horas ou dias e é caracterizada por uma distorção ou paralisia dos mecanismos de defesa do indivíduo. As respostas externas iniciais variam de perda completa de controle emocional (choro, raiva descontrolada) a uma calma não natural e isolamento (embora alguns sinais físicos como temperatura corporal inconstante ou diminuída estejam geralmente presentes). Este

último comportamento representa a necessidade da vítima de restabelecer o controle sobre si mesma e seu ambiente enquanto abandona simultaneamente o mecanismo de defesa de negação e permite a invasão renovada da privacidade representada pelo exame e questionamento. As reações iniciais de choque, dormência, retraimento e negação geralmente diminuem após as duas primeiras semanas. Contudo, estudos sugerem que há um período, que ocorre de duas semanas a vários meses pós-ataque, no qual a sintomatologia retorna e pode se intensificar. É nesse momento que a vítima pode começar a procurar ajuda para seus sintomas, muitas vezes sem contar ao profissional de saúde sobre o ataque que os precipitou.

A fase seguinte (fase retardada) pode ocorrer meses ou anos após o abuso sexual e é caracterizada por ansiedade crônica, sensações de vulnerabilidade, perda de controle e autopunição. As reações a longo prazo incluem ansiedade, pesadelos, *flashbacks*, fantasias catastróficas, sensações de alienação e isolamento, disfunção sexual, sofrimento psicológico, desconfiança dos outros, fobias, depressão, hostilidade e sintomas somáticos. Mais da metade das vítimas de estupro experimenta forte dificuldade em reestabelecer relações sexuais e emocionais com os maridos ou namorados. Cerca de 33-50% das vítimas relatam ideação suicida; tentativas de suicídio foram relatadas em quase uma em cinco vítimas que não buscam tratamento.

O TEPT é uma seqüela de longo prazo comum de abuso sexual, caracterizado por distanciamento emocional, reexperiência traumática intrusiva, fuga de estímulos associados com o trauma e sofrimento psicológico intenso. As mulheres com histórias de vitimização prévias muitas vezes possuem seqüelas mais graves. As mulheres abusadas sexualmente por membros da família ou por namorados experimentam níveis tão graves de estresse quanto as mulheres abusadas por conhecidos ou estranhos.

Até 40% das vítimas que são abusadas sexualmente sustentam lesões. Embora muitas lesões sejam menores, aproximadamente 1% das lesões requer hospitalização e reparo cirúrgico importante e 0,1% é fatal. Sintomas somáticos são comuns durante a fase aguda e incluem distúrbios nos padrões de sono e de alimentação, irritabilidade gastrointestinal (náusea como predominante), sensibilidade musculoesquelética, fadiga, cefaleias tensionais e reações de medo intenso. Sintomas de irritação vaginal ocorrem em mais de 50% das vítimas, e dor e sangramento retal são frequentes em pacientes submetidas à penetração anal. As preocupações de saúde atuais incluem trauma ginecológico, risco de gravidez e o potencial para contrair infecções ou doenças sexualmente transmissíveis, incluindo HIV. As vítimas também podem procurar fugir da dor dos efeitos do estupro por meio do uso de álcool e de drogas.

As vítimas de estupro parecem ser usuárias frequentes de serviços médicos nos meses e anos após o abuso. Em um estudo, as consultas aos médicos aumentaram 18% no ano do estupro, 56% no ano seguinte e 31% no segundo ano, comparadas com os níveis pré-vitimização. A reintegração do caráter após abuso sexual é um processo lento que pode levar meses ou anos enquanto a vítima lida com o trauma e a perda do evento e o substitui por outras experiências de vida. O prognóstico para recuperação completa é melhorado se os profissionais de saúde responsáveis

pelo cuidado da vítima tiverem uma abordagem de apoio e sem julgamento, uma compreensão bem-desenvolvida e tratamento competente das consequências emocionais, bem como físicas, do abuso sexual.

► Diagnóstico diferencial

O médico que avalia a vítima tem responsabilidades médicas e legais e deve ficar ciente dos requisitos estabelecidos por lei do Estado. Esses requisitos podem envolver o uso de *kits* de avaliação de abuso sexual, que citam as etapas necessárias e os itens que devem ser obtidos para fins judiciais. Se o pessoal treinado em coletar amostras e informações estiver disponível, é apropriado solicitar seu auxílio.

O consentimento informado deve ser obtido antes de examinar uma vítima de abuso sexual. A história cuidadosa e o exame físico devem ser realizados na presença de um acompanhante ou do advogado da vítima. A paciente deve ser solicitada a contar com suas próprias palavras o que aconteceu e a identificar ou descrever seu agressor, se possível. A história deve incluir perguntas sobre a data da última menstruação, uso de contraceptivo, gravidez e infecção preexistente e última relação sexual antes do ataque. As atividades da paciente no intervalo entre o ataque e o exame — se a paciente comeu, bebeu, tomou banho, ou evacuou — podem afetar os achados no exame físico; essas atividades devem ser recordadas.

Um exame físico cuidadoso de todo o corpo deve ser realizado. O médico deve buscar contusões, abrasões, ou lacerações ao redor do pescoço, das costas, das nádegas e das extremidades. Marcas de mordidas devem ser observadas, particularmente na genitália e nas mamas. Lesões na boca e na faringe podem resultar de penetração oral. As lesões devem ser documentadas com fotografias ou desenhos no registro médico. *Estupro* e *abuso sexual* são termos legais que não devem ser utilizados em registros médicos. Em vez disso, o médico deve relatar achados como “consistente com o uso de força”.

Deve ser realizado um exame pélvico. As lesões na vulva, no hímen, na vagina, na uretra e no reto devem ser observadas. Ocasionalmente, objetos estranhos podem ser encontrados nos orifícios. O espéculo deve ser umedecido apenas com solução salina. Dois mililitros de solução salina normal são injetados no fundo de saco da vagina. *Swabs* de algodão não absorvente devem ser utilizados para coletar amostra de líquido desse lago vaginal e devem ser colocados em tubos de vidro estéreis e refrigerados. Esfregaços secos a ar, sem fixador, desse mesmo líquido devem ser colocados em lâminas de vidro. Um teste de Papanicolaou também pode ser obtido. A evidência de relação sexual estará presente na vagina por até 48 horas após o ataque. Espermatozoides móveis podem ser observados na vagina por até 8 horas após a relação sexual, mas podem estar presentes na mucosa cervical por até 2 ou 3 dias. Espermatozoides sem motilidade podem ser observados na vagina por até 24 horas e na cérvix por até 17 dias. Fosfatase ácida é uma enzima encontrada em altas concentrações no líquido seminal. A evidência de fosfatase ácida deve ser pesquisada obtendo-se um *swab* das secreções vaginais, mesmo na ausência de espermatozoides.

porque o agressor pode ter feito uma vasectomia. A avaliação do DNA também pode ser realizada a partir do *swab* vaginal. Espermatozoides imóveis podem ser encontrados no reto por até 24 horas após o ataque e a fosfatase ácida também pode ser detectada no reto.

Uma citologia a fresco ou *swab* vaginal deve ser obtido para detectar *Trichomonas vaginalis*. Devem-se realizar testes para *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* a partir de amostras de quaisquer lugares de penetração ou de tentativa de penetração. Uma amostra do soro deve ser coletada para análise sorológica subsequente se os resultados do teste forem positivos. Estima-se que o risco de adquirir gonorreia por abuso sexual seja entre 6 e 12%. Testes sorológicos basais para vírus da hepatite B, HIV e sífilis também devem ser oferecidos. O risco de adquirir sífilis por abuso sexual é estimado em 3%; o risco de adquirir HIV é indeterminado.

Uma parte importante das responsabilidades legais do médico é coletar amostras para fins judiciais. Fios de pelos pubianos devem ser coletados para procurar pelos pubianos do agressor. Raspagens das unhas devem ser obtidas para procurar pele ou sangue do agressor. Erosões de pele e roupas devem ser investigadas para verificar a presença de sangue ou de sêmen. Uma lâmpada de Wood pode ser útil, porque o sêmen seco irá apresentar fluorescência sob sua luz. Saliva deve ser coletada da vítima. Como o líquido seminal é rapidamente destruído por enzimas salivares, sua identificação na boca após algumas horas é difícil. Consequentemente, as vítimas devem ser encorajadas a comparecer em uma instituição médica imediatamente após um abuso, onde elas poderão ser avaliadas antes de tomar banho, urinar, defecar, lavar a boca ou limpar as unhas.

É fundamental processar e rotular de forma adequada as amostras coletadas. Todas as amostras coletadas são colocadas em um recipiente lacrado maior e processadas em uma maneira de "cadeia de evidência". A pessoa que coleta as amostras verifica sua totalidade por assinatura no recipiente principal lacrado. O indivíduo que receber as amostras deve verificar por assinatura que todas as amostras foram recebidas lacradas. Assim, cada indivíduo que tem a "custódia" das amostras durante o processamento deve verificar se elas foram transmitidas sem alteração até que elas sejam transferidas para o departamento legal responsável. O nome do agente legal que recebe as amostras deve ser anotado no registro médico.

► Tratamento

O tratamento de lesões físicas sofridas no momento do ataque deve ser iniciado imediatamente; tratamento médico profilático pode ser indicado para prevenção de infecções sexualmente transmissíveis e gravidez. Para profilaxia contra infecções sexualmente transmissíveis, pode-se oferecer tratamento antimicrobiano empírico recomendado para infecções por clamídia, gonococos e tricomonas. Um regime desse tipo consiste em:

- Ceftriaxona 125 mg via intramuscular em dose única, mais
- Metronidazol 2 g via oral em dose única, mais
- Doxiciclina 100 mg via oral duas vezes ao dia por sete dias

O tratamento alternativo pode ser dado conforme recomendado pelo US Centers for Disease Control and Prevention. Além disso, recomenda-se que imunoglobulina anti-hepatite B seja administrada via intramuscular o mais cedo possível, mas certamente dentro de 14 dias de exposição. Ela deve ser seguida pela série de imunização ativa padrão de três doses com vacina contra hepatite B em 0, 1 e 6 meses, iniciando no momento da imunização passiva. A profilaxia contra HIV é controversa.

A contracepção de emergência pode ser oferecida como profilaxia contra gravidez. O risco de gravidez após abuso sexual foi estimado em 2-4% nas vítimas que não usavam alguma forma de contracepção no momento do ataque. Um teste de gravidez sérico deve ser obtido antes da administração de contracepção de emergência para avaliar gravidez preexistente. A contracepção de emergência deve ser dada dentro de 72 horas do ataque, embora ainda possa ser efetiva até 120 horas depois. Existem vários métodos diferentes de contracepção de emergência. Por muitos anos, o método mais comum (método de Yuzpe) envolvia o uso de contraceptivos orais combinados em dose alta dentro de 72 horas após relação sexual sem proteção, repetido 12 horas após a primeira dose. Mais recentemente, o uso de um método somente com progestogênio tornou-se popular. Esse método envolve o uso de 0,75 mg de levonorgestrel, em duas doses com 12 horas de intervalo, ou uma dose única de 1,5 mg dentro de 72 horas após relação sexual sem proteção. Um estudo randomizado mostrou que isso é mais eficaz e mais bem tolerado do que o método Yuzpe. O levonorgestrel preveniu 85% das gestações que ocorreriam sem tratamento.

Como muitas pacientes sofrem trauma psicológico importante como uma consequência de abuso sexual, o médico deve estar preparado para fornecer acesso ao aconselhamento. É preferível que o aconselhamento psicológico de acompanhamento seja fornecido por indivíduos que tenham extensa experiência no manejo da resposta ao estupro. Mesmo que a vítima aparente estar em controle emocional, ela provavelmente experimentará aspectos de síndrome do trauma por estupro em algum momento no futuro. Ela deve estar ciente dos sintomas que poderá experimentar e ser aconselhada a buscar ajuda se e quando esses sintomas ocorrerem. Nenhuma paciente deve ser liberada do serviço de saúde até que sejam feitos planos de acompanhamento específicos, e a paciente, o médico e o conselheiro devem concordar com esses planos.

Uma consulta de acompanhamento deve ser agendada aproximadamente duas semanas após o abuso para repetir o exame físico e a coleta de amostras adicionais. O teste para *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *T. vaginalis* deve ser repetido, a menos que antimicrobianos profiláticos sejam fornecidos. O aconselhamento de acompanhamento deve ser discutido novamente na segunda consulta. Consultas adicionais podem ser agendadas de acordo com as necessidades da vítima; uma consulta de acompanhamento adicional cerca de 12 semanas após o abuso sexual é aconselhável para coletar sangue para detecção de anticorpos contra *T. pallidum*, o vírus da hepatite B (a menos que a vacina tenha sido dada) e HIV (repetir o teste em seis meses). Durante cada uma das consultas, deve ser realizada avaliação dos sintomas psicológicos da paciente e encaminhamentos para aconselhamento adicional são feitos conforme indicado.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Psychosocial risk factors: perinatal screening and intervention. ACOG Committee Opinion No. 343. Washington, DC: ACOG; 2006.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Emergency oral contraception. ACOG Practice Bulletin No. 25. Washington, DC: ACOG; 2001.

Centers for Disease Control and Prevention. 2006 Sexually transmitted disease treatment guidelines. <http://origin.cdc.gov/STD/treatment/default.htm>. Accessed March 17, 2010.

Jina R, Jewkes R, Munjanja SP, Mariscal JD, Dartnall E, Gebrehiwot Y. Report of the FIGO Working Group on Sexual Violence/HIV:

Guidelines for the management of female survivors of sexual assault. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;109:85-92. PMID:20206349.

Jones RF 3rd, Horan DL. The American College of Obstetricians and Gynecologists: Responding to violence against women. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:S75-S77. PMID: 12429443.

Kaplan DW et al. Care of the adolescent sexual assault victim. *Pediatrics* 2001;107:1476-1479. PMID: 11389281.

Patel M, Minshell L. Management of sexual assault. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:817-831. PMID: 11554289.

Welch J, Mason F. Rape and sexual assault. *BMJ* 2007;334:1154-1158. PMID: 17540944.

Página propositalmente deixada em branco

Índice

OBSERVAÇÃO: Um *q* após um número de página indica um quadro, e um *f* após um número de página indica uma figura.

- A**
- Abortamento eletivo. *Ver* Abortamento induzido
- Abortamento retido, 234
- Abortamento séptico, 234, 242
- coagulação intravascular disseminada e, 406
- considerações gerais no, 242
- tratamento do, 242
- Aborto
- definição de, 141-142
- espontâneo. *Ver* Aborto espontâneo induzido
- induzido. *Ver* Aborto induzido
- infecções associadas, 727-728
- achados clínicos em, 727-728
- complicações de, 728
- patogênese de, 727
- prevenção de, 727
- prognóstico, 728
- tratamento de, 728
- profilaxia antibiótica para cirúrgico, 751
- recorrente, 225
- Aborto completo, 234, 236, 236f
- Aborto espontâneo, 234-239
- achados clínicos no, 236-237
- achados laboratoriais no, 237
- aloimunização Rh após, 263
- ameaça de, 234, 236
- completo, 234, 236, 236f
- complicações do, 238
- tratamento das, 239
- considerações gerais no, 234
- cromossomos e, 74-75
- definição de, 234
- do feto simples na gestação múltipla, 306
- gestação anembrionada, 237
- incompleto, 234, 236, 236f
- inevitável, 234, 236
- patogênese do, 234-236
- anormalidades genéticas na, 234-235
- fatores maternos na, 235
- fatores tóxicos na, 236
- trauma na, 236
- patologia do, 236
- prevenção do, 236
- recorrente, 74, 225
- retido, 234, 237
- séptico, 234
- coagulação intravascular disseminada e, 407
- tratamento do, 238-239
- ultrassonografia no, 237-238
- Aborto incompleto, 234, 236, 236f
- Aborto induzido, 943-947, 943q
- avaliação da paciente para, 944
- coagulação intravascular disseminada e, 406
- em adolescentes, 608
- métodos de, 944-947
- curetagem cirúrgica, 944
- dilatação e evacuação, 946
- histerectomia, 946-947
- histerotomia, 946-947
- indução de trabalho de parto com prostaglandinas vaginais, 946
- indução de trabalho de parto por instilação intramniótica, 945-946
- médico, com metotrexato e misoprostol, 946
- regulação menstrual, 947
- RU-486, 947
- sucção, curetagem, 944, 945f
- Aborto inevitável, 234, 236
- Abscessos
- da mama, 124
- pélvicos pós-operatórios, 767
- tubo-ovariano, 723-725
- Abscessos tubo-ovarianos, 723-725
- achados clínicos nos, 724
- ato rompido, 724-725
- complicações nos, 724
- diagnóstico diferencial dos, 724
- patogênese dos, 724
- prognóstico dos, 725
- tratamento dos, 724-725
- Abstinência, periódica, para contracepção, 931-932
- Abuso de cocaína, descolamento da placenta e, 311
- Abuso marital, 971-973
- achados clínicos do, 972
- diagnóstico diferencial do, 972-973
- prevenção do, 972
- tratamento do, 973
- tratamento, 973
- Abuso sexual, 973-977
- achados clínicos de, 974-975
- de crianças, 974
- definição de, 974
- diagnóstico diferencial de, 975-976
- lesões anogenitais causadas por, nas crianças na pré-menarca, 597
- prevenção de, 974
- tratamento de, 976
- vítimas jovens de, exame ginecológico das, 587-588
- Abuso sexual infantil, 974
- Acantose nigricans, vulvar, 633
- ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association), 752-753
- Aceleração
- enquanto sintoma da gravidez, 144
- para a determinação da idade gestacional, 144
- Acetábulo, 9
- Acetato de ciproterona, para hirsutismo, 908
- Acetato de desmopressina, para diabetes insípido, na gravidez, 532
- Acetato de medroxiprogesterona
- injeção de, 938-939
- durante o período de pós-parto, 204-205
- para a amenorreia, em pacientes que não desejam engravidar, 899
- para a terapia de reposição de estrogênio, 967q-968q, 969
- potenciais efeitos fetotóxicos, 248q
- Acetato de medroxiprogesterona de depósito, injeção de, 938-939
- Acetato de megestrol, para a terapia de reposição de estrogênio, 967q
- Acetato de noretindrona, para a terapia de reposição de estrogênio, 967q-968q
- Achados bacteriológicos, na endometrite, 361-363, 362q
- Achados hematológicos, na endometrite, 361
- Aciclovir, 749-750
- para herpes genital, 626q, 702, 703
- para paralisia de Bell, na gravidez, 539
- Ácido bórico, para candidíase vulvovaginal, 639
- Ácido valproico, efeitos teratogênicos do, 248q, 537
- Ácido zolecrônico, para a osteoporose, 958
- ACM. *Ver* Artéria cerebral média
- Acne, 108
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), 523
- Acondroplasia, restrição de crescimento intrauterino devido à, 292
- Aconselhamento genético, 80-81, 80f
- Acrocórdon, vulvar, 631
- Acrodisestesia, das mãos, durante a gravidez, 151
- Acromegalia, na gravidez, 521
- achados clínicos na, 531
- complicações da, 531
- prognóstico da, 531
- tratamento da, 531
- ACTH. *Ver* Hormônio adrenocorticotrófico
- Actinomicose, cervical, 656
- Actinomicose cervical, 656
- Activina(s), 110-111
- Acúmulo, ruptura prematura das membranas e, 257

- Adenocarcinoma
cervical, 820-821
in situ, 817
uterino, *in situ*, 834
vaginal, 805
de célula clara, 804, 804f
vulvar, 799
- Adenofibromas serosos, 666
- Adenoma maligno, cervical, 821
- Adenoma(s), hipofisário
amenorreia associada com, 890-891
indução da ovulação na, 897
- Adenomas da hipófise, amenorreia associada com, 891
indução da ovulação nos, 897-899
- Adenossarcomas, uterinos, 845
- Aderências, infertilidade por fator feminino e, 887
- Adesão labial, em crianças na pré-menarca, 595-596, 596f
- Adesivo transdérmico, para a contracepção, 939-940
- Adolescentes, 97. *Ver também* Ginecologia pediátrica e de adolescente
- agenesia ovariana em, achados clínicos em, 84, 84f
exame ginecológico de, 586-587, 586f
jovens, considerações fisiológicas e anatômico-ginecológicas em, 583-584, 584q
neoplasia intraepitelial cervical em, 813q
sangramento uterino disfuncional em, 618
- Adrenalina, para ressuscitação neonatal, 371
- Adrenarca, 97
- Agenesia, 48
- Agenesia anorretal, 61
- Agenesia cervical, 646, 647f
- Agenesia clitoriana, 65
- Agenesia mülleriana, 646
- Agenesia ovariana, 83-85, 84f
achados clínicos na, 84-85, 85f
achados histológicos na, 84, 84f
achados laboratoriais na, 85
história na, 84
tratamento da, 85
- Agenesia pancreática, restrição de crescimento intrauterino devido à, 292
- Agenesia renal, 42
- Agenesia vaginal, 590-591, 591f
amenorreia e, 893
parcial, 591
- Agentes infecciosos, riscos de gravidez associados com, 226
- Agentes progestacionais, 110
- Agentes uterotônicos, 201
para a hemorragia pós-parto, 353
- Agonadismo, 48
- Agonistas receptores de androgênio, para hirsutismo, 908-909
- AINE (anti-inflamatórios não esteroides), 755
- Alantoide, 45f, 47, 171
- Alça(s), do cordão umbilical, 178
- Alendronato, para osteoporose, 958
- Alimentação, do recém-nascido, 188
- Alimentação com mamadeira, do recém-nascido, 188
- Aloimunização Rh, 261-264, 262f
achados clínicos, 263
efeitos fetais da, 264
efeitos neonatais da, 263
incidência da, 262
manejo da gravidez Rh-negativa não sensibilizada e, 263, 264
materna, 262
patogênese da, 261, 262
prevenção da, 262-263
riscos à gravidez associados com, 226
tratamento da, 263-264
- Alta hospitalar
após o parto, exame e instruções para, 205
planejamento de alta para, para recém-nascido, 189
- Alteração fibrocística, de mama, 122-123
achados clínicos em, 122
diagnóstico diferencial de, 122
prognóstico de, 123
tratamento de, 122-123
- Altura uterina, no cuidado pré-natal, 149
- Amamentação. *Ver também* Leite humano; Lactação
com asma, 479
desvantagens da
para a mãe, 209
para o bebê, 209-210
do recém-nascido, 188
fármacos antiepilépticos e, 537
no hipertireoidismo, 521
princípios e técnicas de, 210-211
vantagens da
para a mãe, 160, 209
para o bebê, 160, 209
- Amastia, 125
- Ameaça de abortamento, 234, 236
- Amenorreia, 889-899
achados clínicos da
anormalidades anatômicas e, 893
cariótipo 46, XY e, 893
defeitos hipofisários e, 890-891, 891q
disfunção hipotalâmica-hipofisária e, 890
disfunção ovariana e ovulatória e, 891-893, 892q
como sintoma de gravidez, 142
complicações da, 897
definição de, 889
diagnóstico de
amenorreia primária, 893-894, 894f
amenorreia secundária, 895f, 895-897, 897q
menorreia associada com
disfunção hipotalâmica-hipofisária, 895, 897q
galactorreia-hiperprolactinemia, 894, 894f, 897q
amenorreia causada por insuficiência ovariana primária, 894
diagnóstico diferencial da, 893-897, 960
funcional (hipotalâmica), 890
incidência de, 889, 890q
lactacional, 929
na gravidez ectópica, 244
patogênese da, 889
primária, 889
diagnóstico de, 893-894, 894f
prognóstico da, 899
secundária, 889, 890q
diagnóstico de, 895f, 895-897, 897q
tratamento de, 897-899
para pacientes que desejam engravidar, 897-899
para pacientes que não desejam engravidar, 899
- Amenorreia funcional, 890
- Amenorreia hipotalâmica, 890
hipoestrogênica, indução de ovulação em, 898
- Amenorreia lactacional, 929
- American Association of Anesthesiologists (ASA), classificação de, 756q
- American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), avaliação cardíaca perioperatória, 752-753
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 523
- Amicacina, 743
- Aminoglicosídeos, 743
efeitos adversos de, 743
farmacocinética, 743
posologia e monitoração do nível sérico, 743
propriedades gerais de, 743
uso clínico, 743
- Amnésicos, uso obstétrico de, 416-417
- Amniocentese, 79, 229
aloimunização de Rh após, 263
trabalho de parto pré-termo e, 251, 252
- Amniotomia, 158
para indução de trabalho de parto, 162
- Amostra de sangue do cordão, aloimunização Rh após, 263
- Amostra de sangue do escalo fetal, na gravidez de alto risco, 232
- Amostra de sangue fetal, na gravidez de alto risco, 229
- Amostra de sangue umbilical percutânea (ASUP), na gravidez de alto risco, 229
- Amostra de vilo coriônico, 79, 229
aloimunização Rh após, 263
- Amostra sanguínea, do escalo fetal, na gravidez de alto risco, 232
- Amoxicilina
indicações, dosagens e vias de administração para, 739
para cervicite, 655
para vulvovaginite, em crianças na pré-menarca, 594
- Amoxicilina e clavulanato, 740
- Ampicilina
doença inflamatória pélvica, 723
indicações, dosagens e rotas de administração para, 739
infecções do trato urinário, puerperal, 364
listeria, 289
- Ampicilina sulbactam, 740
- Ampola, do botão ureteral, 40
- Anáfase, na mitose, 71, 72f

- Anáfase I, na meiose, 72, 73f
 Anáfase II, na meiose, 72, 73f
 Analgesia, 412
 obstétrica. *Ver* Analgesia obstétrica
 Analgesia obstétrica, 412-431
 agentes para, 414-418
 aspectos farmacológicos dos, 414-416, 414f
 precauções para, 414
 sistêmicos, 416-418
 infiltração local, 420
 técnicas psicofísicas para, 413-414
 Analgesia regional, uso obstétrico da, 425-426
 Analgésicos
 distribuição fetal de, 415-416, 416f
 fatores físicos e químicos e, 414-415, 414f, 415f, 415q
 para endometriose, 915-916
 precauções para, 414
 sistêmicos, 414, 416-418
 narcóticos, 417
 sedativos, 416
 transferência placentária de, 415
 via de administração para, 414
 Analgésicos narcóticos, uso obstétrico dos, 417
 Análise do segmento ST, na gravidez de alto risco, 232-233
 Análise do sêmen, 880, 882, 882q
 Anamnese sexual, 557
 Anatomia da aréola, 120
 Anatomia pélvica, histerectomia e, 786
 Androgênio(s), 46, 901-902
 ação de, 902
 circulação de, 902
 estrogênio e, 108
 fontes exógenas de, hirsutismo e, 906
 hirsutismo e, 900
 metabolismo de, mudanças associadas com menopausa, 950-952, 951f
 produção de, 901
 puberdade e, 97
 remodelagem óssea e, 957
 Androstenediona, circulação de, 902
 Anel femoral, 17
 Anel himenal, terminações nervosas no, 25q
 Anel inguinal
 abdominal, 16
 externo, 7f, 15
 interno, 16
 subcutâneo, 15
 Anel inguinal externo, 7f
 Anel inguinal profundo, 16
 Anel inguinal subcutâneo, 15-16
 Anel vaginal, 939
 Anemia
 na gravidez, 543-547
 aplásica, 546
 célula falciforme, 545, 547-548
 deficiência de ferro, 543-545
 hemolítica, induzida por fármaco, 546-547
 megaloblástica, 545-546
 múltipla, normocítica hipocrômica, 305
 Anemia aplásica, na gravidez, 546
 Anemia hemolítica, induzida por fármaco, na gravidez, 546-547
 Anemia megaloblástica
 da gravidez, 545-546
 achados clínicos na, 545
 patogênese da, 545
 prognóstico da, 545-546
 tratamento da, 545
 Anemia por deficiência de ferro, na gravidez, 543-545
 achados clínicos em, 544
 complicações de, 544
 diagnóstico diferencial de, 544
 patogênese de, 543
 prevenção de, 543
 tratamento de, 544-545
 Anestesia, 412
 agentes para. *Ver* Anestésicos
 geral, 412
 na gravidez, 436
 obstétrica. *Ver* Anestesia obstétrica
 para laparoscopia, 775
 regional. *Ver* Anestesia regional
 Anestesia geral, para cesariana, 426
 Anestesia local, para a cesariana, 426
 Anestesia obstétrica, 412-431
 agentes para, 414-418
 aspectos farmacológicos dos, 414-416, 414f
 precauções para, 414
 sistêmicos, 416-418
 complicações maternas associadas com
 cabeça derradeira, 427
 hemorragia e choque, 428
 parto com fórceps médio, 427
 parto pélvico, 428
 pré-eclâmpsia-eclâmpsia, 427-428
 prolapso do cordão umbilical, 428
 tratamento da, 430-431
 para a cesariana, 425-426
 emergência, 429
 geral e local, 426
 regional, 425-426
 para a gestação múltipla, 427
 para complicações não obstétricas, 429-430
 diabetes melito, 430
 doença cardíaca, 429-430
 gastrointestinal, 430
 hipertensão, 429
 psiquiátrica, 430
 regional. *Ver* Anestesia regional
 segurança da, 412-413
 Anestesia raquidiana-espidual, uso obstétrico da, 422, 426
 Anestesia regional, 412
 uso obstétrico da, 418-425, 419q
 agentes anestésicos locais para, 419-420
 preparação do paciente e, 419
 prevenção da dosagem excessiva e, 423-425, 424q
 seleção de paciente para, 419
 técnicas para, 420-423
 Anestésicos
 distribuição fetal de, 415-416, 416f
 fatores físicos e químicos e, 414-415, 414f, 415f, 415q
 precauções para, 414
 sistêmicos, 416-418
 etomidato, 418
 inalação, 418
 ketamina, 418
 propofol, 418
 sedativos, 416
 tiobarbitúricos, 417-418
 tranquilizantes e amnésicos, 416-417
 transferência placentária de, 415
 via de administração para, 414
 Anestésicos de inalação, uso obstétrico de, 418
 na gravidez múltipla, 427
 Aneuploidia
 aborto espontâneo e, 234-235
 rastreamento para, 229
 Aneurisma da artéria esplênica, rompida na gravidez, 445-446
 achados clínicos na, 446
 patogênese da, 445-446
 tratamento da, 446
 Aneurismas, rompidos, na gravidez, 452, 533-534
 Anfotericina B, 749
 Angiografia
 com embolia pulmonar, 763
 na avaliação ginecológica, 570
 Angioma aracniforme, 501
 Angiotensina II, durante a gravidez, 168
 Angiotensinogênio, estrogênios e, 106-107
 Anomalias congênitas. *Ver também* anomalias específicas
 bebê prévio com, riscos de gravidez associados com, 226
 cervical, 54, 56, 646-660, 647f
 agenesia cervical, 646, 647f
 falha de reabsorção, 647-648, 648f
 fusão mülleriana incompleta, 647, 647f, 648f
 clitoriana, 65-66, 588-589
 com reprodução assistida, 924
 das tubas uterinas, 54
 do hímen, 59-60, 589
 genitália externa, 588-594
 gestação grande para a idade gestacional e, 298
 labial, 62, 65, 588, 588f
 ovariana, 48, 593-594
 perineal, 66
 reações emocionais a, 202
 restrição de crescimento intrauterino devido a, 291-292
 sistema de ducto interno, 589
 uretral e anal, 594
 uterina, 54, 55f, 592-593
 vaginal, 59-61, 59f, 60f, 590-592
 vulvar, 588, 588f
 Anormalidades de pigmentação. *Ver também* Hiperpigmentação
 Anormalidades fetais, cordão umbilical em, 178
 Anorquia, amenorreia e, 893
 Anotações de evacuação, 676, 677f
 Anoxia, com parto pélvico, 318-319
 Anoxia no nascimento, com parto pélvico, 318-319

- Antibióticos. *Ver também* Quimioterapia antimicrobiana
para ruptura prematura das membranas, 259, 259q
para trabalho de parto pré-termo, 255
profiláticos
 após estupro, 975-976
 para cesariana, 365
 para histerectomia, 785
 pré-operatórios, 365, 785
- Anticoagulação oral para a trombose venosa profunda, 763
- Anticoagulantes, para trombose venosa profunda, orais, 763
- Antieméticos, segurança e eficácia, 494q
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), 755
- Antiprostaglandinas, para dismenorreia, 613-614
- Antitrombina III
 deficiência de, 551
 na coagulação intravascular disseminada, 406
- Ânus, 23f, 30f, 65f
 anomalias congênicas do, 594
 coberto, 61q
 do recém-nascido, exame do, 187
 ectópico, 61q
- Apagamento, cervical, trabalho de parto pré-termo e, 251
- Apêndice do epidídimo, 50, 50f
- Apêndice do epóforo, 50f
- Apêndice do testículo, 50, 50f
- Apêndice vermiforme, 3f
- Apendicite, na gravidez, 437-439
 achados clínicos na, 438
 achados laboratoriais, 438
 complicações da, 439
 diagnóstico diferencial de, 439
 estudos de imagem, 438, 438f
 prognóstico de, 439
 sinais e sintomas de, 438
 tratamento da, 439
- Aplasia mülleriana, 54, 59, 590-591
- Aponeuroses
 do músculo oblíquo externo, 7f
 dos músculos transverso do abdome e oblíquo interno, 16
- Aponeuroses do oblíquo externo, 8
- Apresentação, pélvica, 317
- Apresentação composta, 328
- Apresentação de nádegas franca, 317, 318f
- Apresentação de nádegas incompleta, 317, 318f
- Apresentação funicular, 331
 tratamento de, 331-332
- Apresentação pélvica, 317-328, 318f, 318q
 achados clínicos, 317-318
 anestesia obstétrica e, 428-429
 completa, 317, 318f
 complicações de, 318-319
 anoxia no nascimento como, 318-319
 lesão no nascimento como, 319
 franca, 317, 318f
 incompleta (podálica), 317, 318f
 manejo de
 anteparto, 319-320
 durante o trabalho de parto, 320-321
 parto e, 321-327, 321q
 patogênese, 317
 prognóstico de, 327-328
 tratamento, 319-327
- Arco isquiopúbico, 11
- Arco púbico, 11
- Arco tendíneo, 21f
- Arritmias, com cateterização da artéria pulmonar, 392-393
- Arritmias cardíacas, com cateterização da artéria pulmonar, 392
- Artéria axilar, 120, 120f-121f
- Artéria cerebral média (ACM), 296
 Dopplers, 218, 218f
- Artéria epigástrica
 inferior, 3.4, 4f, 17
 superficial, 4f
 superior, 2-3, 4f
- Artéria espirais, mudanças na, unidade materna-fetal e, 172
- Artéria femoral, 4f, 17
- Artéria hipogástrica, 22
- Artéria ilíaca, 21
 circunflexa, 3
 profunda, 3, 17
 superficial, 17
 externa, 17
 ligação interna de, para hemorragia pós-parto, 354-355, 355f
- Artéria labial, posterior, 25f
- Artéria mamária
 externa, 120-121
 interna, 4f, 120, 120f
- Artéria musculonéfrica, 4f
- Artéria obturatória, 22
- Artéria perineal, 23
- Artéria pubiana, 17
- Artéria pudenda, 25f
 externa, 23
 profunda, 17
 superficial, 17
 interna, 22, 26
- Artéria sacral
 lateral, 22
 média, 12
- Artéria subclávia, 4f
- Artéria subcostal, 2
- Artéria torácica, 120, 120f
- Artéria umbilical, 31
 Dopplervelocimetria, 296
 simples, restrição de crescimento intrauterino e, 293
- Artéria umbilical única, 178
- Artéria vesical, 31
- Artérias. *Ver também* artérias específicas
 abdominais, 2-4, 4f
 da região inguinal, 17
 superior, 2-3
 inferior, 3-4
 da bexiga, 31
 da mama, 120-121, 120f
 das trompas de Falópio, 35
 do clitóris, 26
 do útero, 34
 do vestibulo, 27
 dos lábios menores, 24, 25f
 dos ureteres, 31
 ovariana, 36
 pélvicas, 21-22
 uretra, 32
 vaginal, 37
- Artérias arqueadas, 34
- Artérias espirais, do endométrio, 34
- Artérias intercostais, 2
- Artérias ovarianas, 34, 36
- Artérias uterinas, 34, 35, 36
 Dopplers, 219-220
 ligadura das, para a hemorragia pós-parto, 354
- Artérias vaginais, 37
- Arteriosclerose, na gravidez, 533-534
- Articulação sacroilíaca, 12-13
- Artrite reumatoide, na gravidez, 540
- ASA (American Association of Anesthesiologists), classificação de, 756q
- Asfixia, ressuscitação neonatal e, 372-373, 372f
- Asma
 amamentação na, 479
 na gravidez, 475-479
 achados clínicos, 475-476
 classificação de, 476
 complicações, 476
 diagnóstico de, 475
 diagnóstico diferencial, 476
 efeito sobre a gravidez, 475
 manejo durante o trabalho de parto e o parto, 478
 monitoramento fetal e, 478-479
 patogênese, 475
 prevalência de, 475
 tratamento da, 476-479
 asma intermitente leve, 476
 asma persistente grave, 477
 asma persistente leve, 476-477
 asma persistente moderada, 477
 farmacológico, 476-477
 medidas gerais na, 476
- Astruc
 ducto de, 26
 glândulas de, 32
- ASUP (amostragem de sangue umbilical percutâneo), na gravidez de alto risco, 229
- Atividade, materna, durante o período pós-parto, 200
- Atividade sexual. *Ver também* Relação sexual durante o período de pós-parto, 202
- Atonia uterina, hemorragia pós-parto associada com, 349
- Atraso de crescimento constitucional, 604
- Atresia, 591-592
- Atresia duodenal, restrição de crescimento intrauterino devido a, 292
- Atresia esofágica, em recém-nascidos, patologia e cuidado para, 381
- Atresia vaginal, 59
- Aumento abdominal, na gravidez, 143, 145f
- Avaliação axilar, no câncer de mama, 134
- Avaliação cervical por ultrassonografia, materna, 219, 220q

- Avaliação da anatomia fetal, 216-217, 216q
 Avaliação da ultrassonografia materna, 219-220
 Avaliação do bem-estar fetal, 217-218
 avaliação por ultrassonografia com Doppler, 218
 perfil biofísico, 217-218, 218q, 230, 296
 Avaliação ginecológica
 exame físico na. *Ver* Exame ginecológico
 procedimentos diagnósticos no consultório para, 564-566
 biópsia, 565-566
 prova da cristalização para ovulação, 565, 565f
 teste de Schiller para neoplasia, 565
 testes para infecção vaginal, 564-565
 procedimentos laboratoriais diagnósticos para, 566-573
 colposcopia, 568, 569f
 culdocentese, 569, 570f
 culturas cervicais, 567
 culturas uretrais, 567
 culturas vaginais, 567
 esfregaço de Papanicolaou, 567-568
 exame de urina, 566
 histeroscopia, 569
 para clamídia, 567
 para gonorreia, 567
 para herpes-vírus humano, 567
 para papilomavírus humano, 567
 radiográfico, 569
 urocultura, 566-567
 tomada da história na, 555-557
 doença presente na, 556
 história familiar e, 557
 história pregressa na, 556-557
 identificando informação na, 555-556
 queixa principal na, 556
 AVC, enquanto complicação da terapia de reposição de estrogênio, 965
 Axetil cefuroxima, 741
 Azitromicina, 745
 para cancroide, 704
 para cervicite, 655
 para gonorreia, 714
 para granuloma inguinal, 706
 para infecção por *Chlamydia trachomatis*, vaginal, 642
 para infecções por clamídia, 715
- B**
 Bacteriúria, assintomática, na gravidez, 483-484
 Bainha do reto, 7f, 8, 8f
 anterior, 7f
 posterior, 7f
 variações, 8-9
 Bainha femoral, 17
 Bainha vesical, 29
 Banda Q, 71
 Banda R, 71, 71f
 Bandamento C, 71
 Bandas amnióticas, 176-177
 Bandas silásticas, para esterilização, 776
 Bandejamento G, 71
 Banho, materno
 durante a gravidez, 151
 durante o período pós-parto, 201
 Barriga de aluguel, 924
 Batimentos cardíacos fetais, 143
 no cuidado pré-natal, 149
 para determinação da idade gestacional, 144
 Bebês
 a termo, 141
 de baixo peso ao nascer, 142
 definição de, 141
 macrossômicos, 142
 pós-termo, 141
 pré-termo, 141
 recém-nascido. *Ver* Recém-nascidos
 Bebês com baixo peso ao nascer, 142
 com reprodução assistida, 924
 Bebês com peso extremamente baixo ao nascer, nutrição de, 376
 Bebês dismórficos, patologia e cuidado para, 386, 387q
 Bebês prematuros, 141
 na enterocolite necrosante, 377
 nutrição e, 375-377
 patologia e cuidado dos, 374-379
 da potência do canal arterial, 377-378
 na hemorragia intraventricular, 378
 na retinopatia da prematuridade, 378-379
 na síndrome do desconforto respiratório agudo, 374-375
 Bebês prematuros. *Ver* Bebês pré-termo
 Benzodiazepínicos, efeitos fetotóxicos potenciais, 248q
 Beta-agonistas, para asma, na gravidez, 476-477, 478, 479
 Beta-miméticos, para trabalho de parto pré-termo, 253, 254q
 Beta-talassemia, 547
 Bexiga, urinária, 3f, 29-31, 30f, 45f, 58
 artérias e veias da, 31
 fâscia, ligamentos e músculo da, 29-30
 feminina, embriologia da, 58, 58f, 59
 hiperativa, 683-685
 achados clínicos, 683
 patogênese, 682-683
 prevalência de, 683
 tratamento da, 683-684
 comportamental, 683
 farmacológico, 683, 684q
 neuromodulação sacral, 684-685
 lesão cirúrgica da, 760-761
 lesão da, com histerectomia, 791
 linfáticos da, 31
 masculina, embriologia da, 56-58 57f
 materna, durante a gravidez, 168
 materna, durante o período pós-parto, 200
 membrana mucosa da, 30-31
 nervos da, 31
 relações da, 29
 trígono da, 51, 56
 Bexiga hiperativa, 683-685
 achados clínicos, 683
 patogênese, 682-683
 prevalência da, 683
 terapia comportamental, 683
 terapia farmacológica, 683, 684q
 tratamento da, 683-685
 neuromodulação, 684
 Bexiga urinária. *Ver* Bexiga, urinária
 Biofeedback, para incontinência urinária por estresse, 679-680
 Biópsia
 cérvice, 565-566, 566f
 colposcopicamente direcionada, 811
 para câncer cervical, 822
 endométrio, 566, 566f, 770-771, 837, 837f
 no sangramento uterino anormal, 616
 para confirmação de ovulação, 884
 para câncer de mama, 129
 vaginal, 565
 vulvar, 565
 Biópsia cervix, 565-566, 566f
 colposcopicamente direcionada, 811
 para câncer cervix, 822
 Biópsia da mama, no câncer de mama, 128
 Biópsia endometrial, 566, 566f, 770-771, 837, 837f
 no sangramento uterino anormal, 616
 para confirmação de ovulação, 884
 Biópsia vaginal, 565-566
 Biópsia vulvar, 565, 621
 Bisfosfonatos
 paliativos, para câncer de mama, 137-138
 para osteoporose, 958
 Bivalentes, 72
 Blastema, 40
 Blastocisto, 171
 Bloqueadores do canal de cálcio, para trabalho de parto pré-termo, 254, 254q
 Bloqueio caudal, uso obstétrico de, 421, 421f
 Bloqueio epidural, uso obstétrico de, na gravidez múltipla, 427
 Bloqueio paracervical, 422-423
 Bloqueio peridural lombar
 para a cesariana, 425
 uso obstétrico do, 420-421
 Bloqueio raquidiano, uso obstétrico do, na gravidez múltipla, 427
 Bloqueio subaracnoide, para a cesariana, 425-426
 Bolsa retouterina, 19, 33
 Bolsa vesicouterina, 19
 Braço nuchal, parto de nádegas com, 319
 Braços
 edema de, após tratamento de câncer de mama, 136
 nuchal, parto pélvico com, 319
 Braquialgia, na gravidez, 539
 Braquiterapia, 874
 BRCA1/BRCA2, no câncer de mama, 130
 Bromocriptina, para síndrome pré-menstrual, 612
 Broto uretérico, 40, 45f
 Brotos prostáticos, 45f, 56
 Bulbos sinovaginais, 58
 Bupivacaína
 dose tóxica de, 424q
 uso obstétrico de, 420
 Butoconazol, para candidíase vulvovaginal, 639q
 Butorfanol, uso obstétrico de, 417

C

- Cabeça
 - do recém-nascido, exame de, 186
 - fetal
 - deflexão da, parto de nádegas com, 319
 - derradeira, anestesia para, 427
 - hiperextensão da, parto de nádegas com, 319
 - medida da circunferência do recém-nascido, 184
- Cabeça derradeira anestesia para, 427
- Cabeça fetal
 - estágio de exame, 158-159, 158f
 - flexões, 155-156, 155f
- Cabeça sucedânea, 186
- Cafeína, alteração fibrocística da mama e, 122
- Cãibras, nas pernas, durante a gravidez, 150
- Cãibras na perna, durante a gravidez, 150
- Cálcio
 - necessidades para, durante a gravidez, 153
 - para osteoporose, 958
- Calcitonina, para osteoporose, 958
- Cálculos urinários, na gravidez, 486-487
- Cálices renais, embriologia dos, 40, 42
- Camada fascial, da pelve, 19-20
- Camada subperitoneal, da pelve, 19-20
- Canal anorretal, 45f, 49
- Canal de Nuck, 16, 23
- Canal do obturador, 21f
- Canal inguinal, 16
- Câncer. *Ver também cânceres e locais específicos*
 - com reprodução assistida, 923
 - metastático
 - cervical, 821
 - ovariano, 851
 - vaginal, 804, 804f
 - vulvar, 799
 - na gravidez, 448-451
 - câncer de mama, 449-450
 - câncer ovariano, 447-448
 - cervical, 449
 - leucemia, 451, 550
 - linfoma, 451, 549-550
 - melanoma maligno, 451
 - quimioterapia para. *Ver* Quimioterapia
 - radioterapia para. *Ver* Radioterapia
 - terapia hormonal para. *Ver* Terapia hormonal
- Câncer cervice, 819-829
 - achados clínicos no, 821-822
 - achados radiológicos e, 822
 - biópsia e, 822
 - conização e, 822
 - sinais e sintomas e, 821-822
 - acompanhamento pós-tratamento de, 828-829, 828q
 - complicações de tratamento, 828
 - complicações de, 823
 - considerações gerais no, 819
 - diagnóstico diferencial do, 823
 - estadiamento clínico do, 822, 823q
 - na gravidez, 449
 - nas crianças na pré-menarca, 598-599
 - oculto, detecção de, antes da histerectomia, 784
 - patogênese de, 819-820, 820f, 820q
 - patologia
 - de adenocarcinoma, 820-821
 - de adenoma maligno, 821
 - de carcinoma adenoescamoso, 821
 - de carcinoma cístico adenoide, 821
 - de carcinoma de célula escamosa, 820
 - de carcinoma escamoso papilar, 820
 - de carcinoma neuroendócrino, 821
 - de carcinoma verrucoso, 820
 - de tumores metastáticos, 821
 - prognóstico de, 829, 829q
 - rastreamento para, em adolescentes, 609-610
 - situações especiais, 826-828
 - para câncer cervical incidentalmente diagnosticado após histerectomia simples, 827-828
 - para câncer cervical volumoso, 826-827
 - para carcinoma de coto cervical, 827
 - traquelectomia radical para, 826
 - de doença de estágio IA1, 826
 - tratamento de, 823-826
 - de doença de estágio IA2 a IIA, 823-824
 - durante a gravidez, 827
 - exenteração pélvica total para, 825
 - paliativo, 825-826
 - para doença de estágio IIB a IVA, 824-825
 - para doença primária disseminada e persistente ou recorrente, 825
 - radioterapia para, 874
- Câncer colorretal hereditário sem polipose, 851
- Câncer de mama
 - achados clínicos no, 126-129
 - achados laboratoriais e, 129
 - biópsia e, 129
 - durante a gravidez ou a lactação, 128
 - estudos de imagem e, 129
 - exame citológico, 128-129
 - mamográficos, 128
 - na doença de Paget, 127-128
 - no câncer de mama bilateral, 128
 - no carcinoma inflamatório, 128
 - sinais, 126-127, 127f
 - sintomas, 126
 - avaliação axilar no, 134
 - biópsia de mama no, 129
 - BRCA1/BRCA2 no, 130
 - como complicação da terapia de reposição de estrogênio, 965
 - considerações gerais, 125-126
 - cuidado de acompanhamento para, 135-136
 - edema de braço e, 136
 - recidiva local e, 135
 - reconstrução da mama e, 136
 - detecção precoce de, 129-130
 - exame da mama, 130
 - programas de rastreamento para, 129-130
 - teste genético para, 130, 131q
 - epidemiologia do, 125-126
 - estadiamento do, 126
 - formas clínicas especiais, 127-128
 - HER2 e resposta à terapia, 132
 - loais receptores de hormônio no, 131
 - mastectomia para, 133
 - radical modificada, 132
 - radical, 133
 - na gravidez, 449-450
 - achados clínicos na, 449
 - complicações de, 450
 - diagnóstico diferencial da, 449
 - prognóstico da, 450
 - tratamento da, 450
 - prognóstico do, 136
 - quimioterapia para, 134-135
 - recidiva de, 135
 - terapia de conservação da mama para, 132, 133
 - terapia hormonal para, 134
 - tipos patológicos de, 130-131, 131q
 - tratamento curativo para, 132-133
 - tratamento paliativo de, 136-138
 - quimioterapia para, 137
 - terapia com bisfosfonato para, 137-138
 - terapia hormonal para, 136-137
 - terapia local para, 136
- Câncer endometrial, 832-840
 - achados clínicos em, 836-838
 - achados laboratoriais e, 836
 - estudos de imagem e, 836-837
 - exames especiais e, 837-838
 - sinais e sintomas e, 836
 - adenocarcinoma, 835, 835f
 - com diferenciação escamosa, 835
 - in situ*, 834
 - carcinoma endometrial e, 834-835
 - como complicação de terapia de reposição de estrogênio, 965
 - complicações de, 838
 - de célula clara, 835
 - de célula escamosa, 835
 - de receptor de estrogênio, em, 837-838
 - diagnóstico diferencial de, 838
 - estadiamento cirúrgico de, 833-835, 833q
 - hiperplasia endometrial e, 833-834
 - mucinoso, 835
 - oculto, detecção de, antes da histerectomia, 784
 - patogênese de, 832-833
 - prevenção de, 835-836
 - prognóstico de, 840
 - sarcomas, 842, 844
 - seroso, 835
 - tratamento de, 838-840
 - cirúrgico, 839-840
 - medidas de emergência para, 839
 - quimioterapia para, 840
 - radioterapia para, 839, 875
 - terapia hormonal para, 840
- Câncer epidermoide, metastático, vulvar, 799
- Câncer metastático
 - cervical, 821
 - ovariano, 851
 - vaginal, 804, 804f
 - vulvar, 799
- Câncer ovariano, 848-858
 - achados clínicos do, 852-854, 852q, 853q
 - agentes de indução de ovulação e, 888
 - categorias, 849q
 - com estroma funcional, hirsutismo e, 905

- complicações, 854
 diagnóstico diferencial do, 854
 epitelial, 848-849
 carcinoma da célula de transição (de Brenner), 668, 668f, 849
 carcinoma de célula clara, 849
 carcinoma mesonéfrico, 849
 carcinoma não diferenciado, 849
 cistoadenocarcinomas mucinosos, 848-849
 cistoadenocarcinomas serosos, 848
 intervenção clínica, 856-857
 neoplasia endometrioides, 849
 pseudomixoma peritoneal, 849
 tratamento cirúrgico de, 854-856, 855q
 marcadores biológicos, 850q
 metastático, 851
 na gravidez, 447-448
 achados clínicos na, 447-448
 patogênese da, 447
 tratamento da, 448
 patogênese de, 848-851
 prevenção, 851-852
 prognóstico do, 857-858
 radioterapia para, 857, 875
 redução do risco, 852
 síndrome hereditária, 851
 tratamento cirúrgico do
 de neoplasias epiteliais, 854-856, 855f
 de tumores da célula germinativa, 856
 tratamento, 854-857
 tumores *borderline*, 851
 tumores de células germinativas, 669-670, 849-850
 carcinoma embrionário, 850
 coriocarcinoma, 850
 disgerminoma, 849
 gonadoblastoma, 850
 intervenção clínica, 857
 mistos, 850
 poliembrioma, 850
 teratoma imaturo, 849
 tratamento cirúrgico de, 856
 tumor do seio endodérmico, 849-850
 tumores estromais do cordão sexual, 850-851
 tecomas, 850
 tumores da célula da granulosa, 850
 tumores da célula do estroma de Sertoli, 850
 Câncer vaginal, 803-806
 achados clínicos do, 804-805, 805q
 considerações gerais, 803
 diagnóstico diferencial do, 805
 em crianças na pré-menarca, 598-599, 599f
 neoplasia intraepitelial vaginal e, 802-803
 acompanhamento para, 803
 considerações gerais, 802-803
 patogênese da, 803-804
 tratamento da, 803
 patogênese do, 803-804, 804f
 prognóstico do, 805
 radioterapia para, 875
 tratamento do, 805
 Câncer vulvar, 796-801
 achados clínicos no, 799
 de malignidades incomuns, 799
 diagnóstico diferencial e, 799
 sinais e sintomas e, 799
 acompanhamento para, 801
 anomalias congênitas, 588, 588f
 cancroide, 704. *Ver também* Cancroide
 cisto do ducto de Gartner, 40
 complicações, 799-800
 morbidade e mortalidade operatória e, 799-800
 considerações gerais, 796-797
 Distúrbios vulvares, 621-638. *Ver também* *distúrbios específicos*
 doença de Paget, 795-796
 considerações gerais, 795
 patogênese das, 795-796, 796f
 prognóstico da, 796
 tratamento da, 796
 pré-invasivos, 793-795
 acompanhamento para, 795
 considerações gerais, 793
 patogênese de, 793-794, 794f
 tratamento de, 794-795, 794f, 795f
 doença vestibular, 635-638
 síndrome da dor vulvar, 635, 635q
 vulvodínia, 635-638, 635q
 não provocada generalizada, 637
 provocada generalizada, 635-637
 erisipelas, 635
 furunculose, 634-635
 granuloma inguinal, 705-706, 705f. *Ver também* Granuloma inguinal
 herpes genital, 625-628, 625f
 hidradenite supurativa, 635
 impetigo, 634
 infecções micóticas, 634
 celulite causada por, 634
 dermatite fúngica, 634, 634f
 infestações, 633-634
 enterobíase, 634
 pediculose pubiana, 633
 sarna, 633
 lesão branca
 líquen escleroso, 621-624, 622f, 623f
 líquen plano, 624
 lesão escura, 624-625
 hemangiomas capilares, 625
 lentigo, 624-625
 melanose, 624-625
 lesão vermelha, 624
 psoríase, vulvar, 624
 linfogranuloma venéreo, 706-707. *Ver também* Sífilis
 nas doenças sistêmicas, 632-633
 patogênese do, 797-799, 797f
 do carcinoma da glândula de Bartholin, 798
 do carcinoma de célula basal, 798-799
 do carcinoma de célula escamosa, 797-798, 798f
 do melanoma maligno, 799
 prognóstico do, 801
 sexualmente transmitidos, 701-710
 síndrome de Behçet, 628
 tratamento do, 800-801, 800q
 radioterapia para, 875
 traumáticos, nas crianças na pré-menarca, 596, 596f
 tumores benignos na criança na pré-menarca, 598, 598f
 tumores grandes e, 631-632
 cisto e abscesso da glândula de Bartholin, 631
 edema, 632
 fibroma, 631
 hematoma, 632
 leiomioma, 631
 linfangioma, 632
 lipoma, 631
 mioblastoma de célula granular, 631-632
 neurofibroma, 631
 schwannoma, 631-632
 varicosidades, 632
 tumores pequenos e, 628-631
 acrocórdon, 631
 cistos das glândulas sudoríparas apócrinas, 631
 cistos epidérmicos, 631
 cistos sebáceos, 631
 condiloma acuminado, 628-630
 molusco contagioso, 630
 tumores vulvares, outros
 cisto do ducto de Gartner, 632
 cisto do ducto de Skene, 632
 hérnia inguinal, 632
 úlcera e, 625-628
 vírus do herpes simples, 701-706. *Ver também* Infecção por vírus do herpes simples
 Cancro, sifilítico, 277, 708, 708f
 Cancroide, 704
 achados clínicos em, 704
 complicações de, 704
 patogênese de, 704
 prevenção de, 704
 prognóstico de, 704
 tratamento de, 704
 Candidíase
 durante a gravidez, 149
 vaginal, 638-639, 639q
 achados clínicos na, 638
 classificação da, 639q
 complicações da, 638
 diagnóstico diferencial da, 638
 patogênese da, 638
 prevenção da, 638
 prognóstico da, 639
 tratamento da, 638-639
 Capacitação, de espermatozoide, 922
 Capuz cervical, 931
 Características recessivas, portadores das, identificação de, 69
 Características sexuais secundárias, femininas, estrogênios e, 107-108
 Carbamazepina, efeitos teratogênicos da, 248q, 536-537
 Carbapênicos, 742-743
 Carbonato de cálcio, para síndrome pré-menstrual, 612
 Carcinoma adenoescamoso, cervical, 821
 Carcinoma cístico adenoide, cervical, 821

- Carcinoma da tuba uterina, 851
tratamento do, 857
- Carcinoma de célula basal, vulvar, 798-799
- Carcinoma de célula escamosa (CCE)
câncer endometrial, 835
cervical, 820
vaginal, 803-804, 804f, 805
vulvar, 797-798, 798f
- Carcinoma embrionário, ovariano, 850
- Carcinoma escamoso papilar, cervical, 820
- Carcinoma inflamatório da mama, 128
- Carcinoma mesonéfrico, ovariano, 849
- Carcinoma não diferenciado, ovariano, 849
- Carcinoma verrucoso
cervical, 820
vulvar, 797-798
- Carcinomas neuroendócrinos, cervicais, 821
- cariotipagem fetal, 79
- Carúnculas mirtiformes, 191
- Casposfungina, 749
- Cateter-balão, para amadurecimento cervical, 161
- Cateterização cardíaca, na gravidez, 468
- Cateterização da artéria pulmonar
consumo de oxigênio materno e, 391-392
curvas da função ventricular e, 390-391
débito cardíaco e, 390
durante a gravidez, 388
complicações da, 392-393, 392q
parâmetros hemodinâmicos disponíveis com, 390-392, 391f
técnica de inserção para, 388, 389f, 390f, 390q
pressão de encravamento capilar pulmonar e, 390
pressão osmótica coloidal e, 392, 392q
resistência vascular sistêmica e, 390
saturação venosa mista de oxigênio e, 391
- Cautério, laparoscópico, para esterilização, 776
- Cavidade abdominopélvica primitiva, 40
- Cavidade oral, materna, durante a gravidez, 168
- CCE. *Ver* Carcinoma de célula escamosa
- Ceco, 3f
- Cefadroxil, 741
- Cefaleias, enxaqueca, na gravidez, 535-536
- Cefaleias do tipo enxaqueca, na gravidez, 535-536
- Cefalexina, 741
- Cefalo-hematomas, no recém-nascido, 186
- Cefalosporinas, 740-742, 733q. *Ver também* *farmacos específicos*
de primeira geração, 740-741
indicações, dosagens e vias de administração para, 741
de quarta geração, 740-742
indicações, dosagens e vias de administração para, 741-742
de segunda geração, 740-741
indicações, dosagens e vias de administração para, 741
de terceira geração, 740-742
indicações, dosagens e vias de administração para, 741-742
efeitos adversos de, 742
para infecções do trato urinário, puerperal, 364
- Cefazolina, 741
- Cefepima, 742
- Cefixima
para gonorreia, 642, 714
para infecção por clamídia, 715
- Cefotaxima, para gonorreia, 714
- Cefotetana, 741
para doença inflamatória pélvica, 723
para infecções associadas ao aborto, 728
- Cefoxitina, 741
para doença inflamatória pélvica, 722
- Cefprozil, 741
- Cefradina, 741
- Ceftazidima, 742
- Ceftizoxima, para gonorreia, 714
- Ceftriaxona, 741-742
para cancroide, 704
para doença inflamatória pélvica, 722
para gonorreia, 642, 714
para infecção por clamídia, 715
para infecções do trato urinário, puerperal, 364
para sífilis, 710
profilática, após estupro, 976
- Célula de Leydig, 47
Tumores, hirsutismo e, 904
- Células da granulosa, 100
- Células de Langhan, 171
- Células de Sertoli, 47
- Células derivadas do mesonéfrico, 42q
- Células diploides, 72
- Células epiteliais, celômicas, 47
- Células epiteliais celômicas, 47
- Células germinativas, primordiais, 47
- Células germinativas primordiais, 47
- Células intersticiais, 47
- Células lúteas, 100
- Células mesoblásticas, 38
- Células somáticas, 47
- Células sustentaculares, 47
- Celulite
pélvica, 726
vulvar, 634
- Celulite pélvica, 726
- Centrômero, 71
- Cérebro. *Ver também* Sistema nervoso central
materno, na pré-eclâmpsia, 461
progesterona e, 110
tumores, 605
- Cérvice (uterina), 30f, 33. *Ver também* *verbetes*
Cervical
anomalias congênicas de, 54, 56
ciclo menstrual e, 103, 103f
exame de, 562
exame físico da, 146-147
imagem de, 575-576, 577q
junção escamocolumnar, metaplasia na, 651, 651f
mudanças cíclicas na, 103, 103f
mudanças pós-parto na, 191-192
normal, 650-651
parcialmente dilatada, parto pélvico com, 319
transição abrupta na, 650, 651f
- Cervicite, 651-656
achados clínicos na, 653-654
aguda
sinais e sintomas de, 653
tratamento de, 655
citopatologia de, 654
Clamídia, 714-715
gonorreia, 712-714
complicações de, 654-656
consideração geral, 651-652
crônica
sinais e sintomas de, 653
tratamento de, 655
devido a condições que imitam vaginite, 643
diagnóstico diferencial de, 654
doenças sexualmente transmitidas com, 712-715
granulomatosa, 656
histopatologia de, 654
patogênese de, 652
prevenção de, 652-653
rara, 656
tratamento de, 655
- Cesariana, 341-347
anestesia para, 425-426
anestesia regional para, 420
clássica, 544
com apresentação pélvica, 321
com prolapso do cordão umbilical, 331-332
complicações de, 344, 346
de emergência, anestesia para, 429
indicações para, 342-343
desproporção cefalopélvica/distocia, 342
frequência cardíaca fetal, 343
posição fetal anormal e má apresentação, 342-343
infecção da ferida após, 365
achados clínicos na, 365
patogênese de, 365
prevenção de, 365
profilaxia antibiótica para, 365
tratamento de, 365
morbidade e mortalidade perinatal e, 347
no descolamento de placenta, 321
preparação pré-operatória para, 343
procedimento operatório para, 343
fechamento de incisão e, 343
incisões para, 343
para parto, 343
placenta e, 343
quimioprofilaxia para, 751
repetida, 342
transversa-baixa, 344, 344f-347f
- Cetoacidose, durante a gravidez, 514-515
- Cetoconazol, para hirsutismo, 909
- 17-Cetosteroides
materno, durante o período pós-parto, 199
no hermafroditismo, devido à hiperplasia adrenal congênita, 92
- Childbirth Without Fear* (Dick-Read), 413
- Chlamydia trachomatis*, 642-643

- Choque
intraparto, anestesia obstétrica e, 428
na gravidez, 393-399
hipovolêmico, 393-395
séptico, 395-399
ressuscitação neonatal e, 373
- Choque hipovolêmico, durante a gravidez, 393-395
achados clínicos em, 394
complicações de, 394
diagnóstico diferencial de, 394
patogênese de, 393-394
prognóstico de, 395
tratamento de, 394-395
- Choque obstétrico, 393-399
hipovolêmico, 393-395
achados clínicos no, 394
complicações do, 394
diagnóstico diferencial do, 394
patogênese do, 393-394
prognóstico do, 395
tratamento do, 394-395
- séptico, 395-399
achados clínicos no, 395-397, 396f
complicações do, 397
diagnóstico diferencial do, 397
patogênese do, 395
prognóstico do, 399
terapia de transfusão, 397-399, 398f
- Choque séptico, durante a gravidez, 395-399
achados clínicos no, 395-396, 396f
complicações do, 397
diagnóstico diferencial do, 397
patogênese do, 395
prognóstico do, 399
terapia de transfusão, 397-399, 398f
- Cianose, ressuscitação neonatal e, 373
- Ciclo menstrual, 99
ciclos anovulatórios e, 102
controle de, 114
fase folicular de, 99
fase lútea de, 100
mudanças cervicais durante, 103, 103f
mudanças nas mamas durante, 103
mudanças ovarianas durante, 99-100, 101f, 102f
mudanças uterinas durante, 101-102, 102f
mudanças vaginais durante, 103
nas adolescentes, avaliação do, 606
relação sexual e, 103
temperatura corporal e, 103
- Ciclo ovariano, 99-101, 101f, 102f
- Ciclo uterino, 101-102, 102f
- Ciclofosfamida, efeitos fetotóxicos potenciais, 248 f
- Ciclos anovulatórios, 102
- Cimetidina, para hirsutismo, 909
- Cimicífuga racemosa para fogachos, 955
- Ciprofloxacina
para cancroide, 704
para cervicite, 655
para granuloma inguinal, 706
para infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, vaginal, 642
- para infecções intra-abdominais, 744
- Circulação
fetoplacentária, 172
uretoplacentária, 172
- Circuncisão, 189
- Cirurgia com alã de alta frequência (LEEP), 572-573
para a neoplasia intraepitelial cervical, 814
- Cirurgia ginecológica, 752-768.
Ver também procedimentos específicos
- complicações intraoperatórias de, 760-762
lesão do trato gastrointestinal, 761
lesão do trato urinário, 760-761
lesão neurológica, 762
lesão vascular, 761-762
- complicações pós-operatórias de, 762-768.
Ver também Complicações pós-operatórias, de cirurgia ginecológica
- abscesso pélvico, 767
deiscência de ferida e evisceração, 767
hematoma, 767
hemorragia aguda, 762-763
infecção de ferida, 767
necrótica, 767-768
trato gastrointestinal, 764-765
trato urinário, 765-766
tromboembólica, 763-764
- complicações pré-operatórias de, 752-760
doença cardiovascular, 752-754
doença endócrina, 757-759
doença hepática, 759-760
doença pulmonar, 756-757
doença renal, 759
doença reumatológica, 760
tromboembolia venosa, 754-756
- histeroscópica, 771-773
complicações de, 772-773
prognóstico e, 773, 774q
técnica para, 771-772
- indicações e contraindicações para, 772q
- laparoscópica, 773-778
anestesia para, 775
complicações de, 777-778
contraindicações para, 775
cuidado pós-cirúrgico para, 777
indicações para, 774-775
preparação para, 775
técnica para, 775-777
- Cistadenocarcinomas
mucinosos, ovarianos, 848-849
serosos, ovarianos, 848
- Cistite, aguda, na gravidez, 484
- Cisto do ducto de Skene, vulvar, 632
- Cisto e abscesso no ducto de Bartholin, vulvar, 631
- Cisto(s)
anexiais/ovarianos, 662-665
corpo lúteo, 663
dermoide, 669
folicular, 662-663, 663f
teca luteínicos, 664, 906
- cervical
de Naboth, 656
- equinocócico, 656
mesonéfrico, 656-657
teca luteínico e hirsutismo, 906
- vulvar
ducto de Gartner, 40, 632
ducto de Skene, 632
epidérmico, 631
glândula sudorípara apócrina, 631
sebáceo, 631
- Cistoadenocarcinomas mucinosos, ovarianos, 848-849
- Cistometria, na incontinência urinária, 678q
- Cistos das glândulas sudoríparas apócrinas, vulvares, 631
- Cistos de Naboth, cervicais, 656
- Cistos de úraco, 56
- Cistos dermóides, ovarianos, 669
- Cistos epidérmicos, vulvares, 631
- Cistos equinocócicos, cervicais, 656
- Cistos foliculares, anexiais, 662-663, 663f
- Cistos hidáticos, de Morgagni, 670
- Cistos luteínicos da granulosa, 663-664
- Cistos mesonéfricos, cervicais, 656-657
- Cistos sebáceos, vulvares, 631
- Cistos tecaluteínicos, 664
para hirsutismo, 906
- Cistossarcoma filóide, 123
- Cistoureteroscopia, na incontinência urinária, 678
- Citogenética, 70-74
anormalidades cromossômicas morfológicas e numéricas e, 73-74
divisão celular e, 71-73, 72f, 73f
identificação de cromossomo e, 70-71, 71f
métodos em, 74
- Citologia, no câncer de mama, 128-129
- Citologia cervical
rastreamento de, 809
repetida, 810-811
- Citrato de clomifeno, para indução da ovulação, 304, 886, 898
- CIVD. *Ver* Coagulação intravascular disseminada
- Claritromicina, 745
- Classificação da FIGO, revisada, de doença trofoblástica gestacional maligna, 865-866, 866q
- Classificação da International Federation on Gynecology and Obstetrics, revisada, de doença trofoblástica gestacional maligna, 865-866, 866q
- Classificação de Tanner, do desenvolvimento adolescente feminino, 584, 584q
- Classificação do *National Cancer Institute*, da doença trofoblástica gestacional maligna, 865, 865q
- Climatério, 948
- Clindamicina, 746
efeitos adversos, 746
farmacocinética, 746
para doença inflamatória pélvica, 723
para endometriose pós-parto, 725
para vaginose bacteriana, 640, 711
uso clínico, 746
- Clipes, para esterilização, 776

- Clitóris, 26, 65f
 anatomia do, 26
 anomalias congênitas do, 65-66, 588-589
 artéria dorsal do, 25f, 26
 artéria profunda do, 26
 bifido, 65
 duplo, 65
 embriologia do, 62
 no recém-nascido, exame de, 584
 terminações nervosas no, 25q
- Cloaca, 40, 45f
 disgenesia de, 60-61, 61q
 persistente, fistula retocloacal com, 60
 subdivisão de, 49, 50f
- Cloasma, 143, 170, 501
- Clonidina, para fogachos, 955
- Cloreto de sódio, para o hermafroditismo
 feminino, devido à hiperplasia
 adrenal congênita, 92
- Cloridrato de fenazoperidina, para a
 incontinência extra-uretral, 686
- Cloridrato de oxibutinina, para a
 incontinência de urgência, 683-684,
 684q
- Cloridrato de trospium*, para a incontinência
 urinária, 684q
- Cloroprocaína
 dose tóxica de, 424q
 uso obstétrico de, 420
- Clotrimazol, para candidíase vulvovaginal, 639q
- Cloxacilina, indicações, dosagens e rotas de
 administração para, 739
- Coagulação intravascular disseminada (CIVD)
 na gravidez, 404-407
 achados clínicos na, 406
 complicações de, 407
 diagnóstico diferencial de, 406-407
 patogênese de, 404-406, 405f
 prognóstico de, 407
 tratamento de, 407
 no descolamento de placenta, 405
- Coagulação sanguínea, materna, durante o
 período pós-parto, 193-194, 193q
- Cóccix, 28f
- Codeína, uso obstétrico de, 417
- Coito. *Ver* Relação sexual
- Colapso cardiovascular, materno, ressuscitação
 para, 430-431
- Colecistite
 na gravidez, 440-441, 500
 achados clínicos na, 440
 complicações de, 440
 diagnóstico diferencial de, 440
 prognóstico de, 441
 tratamento de, 440-441
- Colelitíase
 na gravidez, 440-441
 achados clínicos na, 440
 complicações de, 440
 diagnóstico diferencial de, 440
 prognóstico de, 441
 tratamento de, 440-441
- Colestase, intra-hepática, da gravidez, 500,
 505-506
- Colestase intra-hepática, da gravidez, 500,
 505-506
- Colesterol, plasma, estrogênio e, 108
- Cólicas após o parto, 190
- Colo, 3f. *Ver também* verbetes *Intestinal*
- Colostro
 como sintoma de gravidez, 142
 composição de, 208
- Colpopexia retropúbica abdominal, para
 incontinência urinária de estresse,
 680, 681f
- Colporrafia vaginal, anterior, para o prolapso
 vaginal anterior, 695, 695f
- Colposcopia
 achados anormais na, 811-812, 812f,
 813f
 achados normais na, 811
 na avaliação ginecológica, 568, 569f
- Colpossuspensão de Burch, para
 incontinência urinária por estresse,
 680, 681f
- Colpossuspensão de
 Marshall-Marchetti-Krantz, para a
 incontinência urinária por estresse,
 680, 681f
- Comedão, 108
- Comissuras labiais, 62
- Complicações cirúrgicas, intraoperatórias.
Ver Cirurgia ginecológica,
 complicações intraoperatórias da
- Complicações intraoperatórias, de cirurgia
 ginecológica, 760-762
 lesão do trato gastrointestinal e, 761
 lesão do trato urinário e, 760-761
 lesão neurológica e, 762
 lesão vascular e, 761-762
- Complicações pós-operatórias, da cirurgia
 ginecológica, 762-768
 hemorragia aguda, 762-763
 infecções, 767-768
 abscesso pélvico, 767
 achados clínicos no, 767
 tratamento do, 767
 deiscência e evisceração da ferida, 767
 fascite necrante, 767-768
 achados clínicos na, 768
 patogênese da, 767-768
 tratamento da, 768
 ferida, 767
 achados clínicos na, 767
 tratamento da, 767
 hematoma, 767
 achados clínicos no, 767
 tratamento do, 767
 prevenção do, 767
 trato gastrointestinal, 764-765
 constipação, 765
 diarreia, 765
 íleo, 764
 obstrução do intestino delgado,
 764-765
 trato urinário
 fistula, 766
 infecção, 766
 retenção, 765-766
 tromboembólicas, 763-764
 embolia pulmonar, 763-764
 trombose venosa, 763
- Complicações pré-operatórias, da cirurgia
 ginecológica, 752-760
 doença cardiovascular, 752-754
 doença endócrina, 757-759
 doença hepática, 759-760
 doença pulmonar, 756-757
 doença renal, 759
 doença reumatológica, 760
 tromboembolismo venoso, 754-756
- Comprimento, do recém-nascido, medida
 do, 184
- Condição de perimenopausa, 948-949, 949f
- Condiloma acuminado
 vaginal e vulvar, 628-630, 629f, 630q
 achados clínicos no, 629, 629f
 complicações de, 629-630
 diagnóstico diferencial de, 629
 patogênese de, 629
 prevenção de, 629
 prognóstico de, 630
 tratamento de, 630, 630q
- Condiloma plano, 277, 629
- Conização
 diagnóstica, 810f, 812
 para câncer cervical, 822
 a frio, para neoplasia intraepitelial
 cervical, 814-815
- Conização a frio, para neoplasia intraepitelial
 cervical, 814-815
- Conjugata obstétrica, 15
- Conjuntivite, em recém-nascidos, patologia e
 cuidado para, 385
- Consentimento informado, para
 histerectomia, 786
- Constipação, pós-operatória, 765
- Consumo de oxigênio, materno, cateterização
 da artéria pulmonar e, 391-392
- Consumo materno de oxigênio, cateterização
 da artéria pulmonar e, 391-392
- Contagem de cornificação, 954
- Contraceção, 114-115, 116q, 928-943
 acima dos 40 anos, 942-943
 aspectos legais de, 928-929
 com diabetes melito, 515
 durante o período pós-parto, 204-205
 em adolescentes, 608-609
 emergência, 938
 após estupro, 976
 indicações individuais para, 928
 masculina, 942
 métodos de, 929-942
 abstinência periódica, 931-932
 adesivo transdérmico, 939-940
 amenorreia lactacional, 929
 anel vaginal, 939
 capuz cervical, 931
 diafragma vaginal, 930
 dispositivos intrauterinos, 940-942, 941f
 ducha após relação sexual, 929
 espermicidas, 931
 hormônios orais. *Ver* Contraceptivos
 orais
 implantes, 939
 infecções hormonais, de ação longa,
 938-940
 método da temperatura, 932

- método do calendário e da temperatura combinados, 932
 método do calendário, 931
 método do muco cervical, 932
 método sintotérmico, 932-933
 preservativo feminino, 930
 preservativo masculino, 929-930
 relação sexual interrompida, 929
 na tomada da história ginecológica, 556
 Contracepção masculina, 929
 Contraceptivos orais, 933-938, 934f
 desvantagens e efeitos colaterais dos, 934-935
 durante o período pós-parto, 204
 para a contracepção de emergência, 938
 para a endometriose, 916
 para dismenorrea, 614
 para o hirsutismo, 908
 pílula somente com progesterona, 935
 preparações para, 936q-937q
 vantagens dos, 933
 Contrações de Braxton Hicks, 143, 154, 172
 Contrações uterinas. *Ver também* Trabalho de parto
 Braxton Hicks, 143, 172
 dores após o parto, 190
 trabalho de parto pré-termo e, 251
 Controle de natalidade. *Ver* Contracepção;
 Contraceptivos orais
 Coração. *Ver também* verbetes Cardíaco;
 verbetes Cardiovascular
 materno, na pré-eclâmpsia, 461
 no recém-nascido, avaliação do, 186-187
 Cordão. *Ver* Cordão umbilical
 Cordão nefrogênico, 40
 Cordão umbilical, 177-178
 anormalidades do, 178
 © velamentosa, 178
 alças, 178
 artéria única, 178
 cordão umbilical curto, 178
 nós, 178
 torção, 178
 desenvolvimento do, 178
 inserção velamentosa, 293
 na gestação múltipla, 302-303, 302f, 303f
 nas anormalidades fetais, 178
 prolapso, 330-332, 330f
 achados clínicos no, 331
 anestesia obstétrica e, 428
 apresentação funicular e, 332
 complicações do, 331
 evidente, 331
 oculto, 331-332
 patogênese, 330-331
 prevenção do, 331
 prognóstico do, 332
 tratamento do, 331-332
 vias de liberação e, 332
 Cordão umbilical curto, 178
 Cordocentese, na gravidez de alto risco, 229
 Cordões reticulares intraovarianos, 48
 Cordões testiculares, 47
 Corioamnionite
 gravidez a termo sem, 259
 gravidez pré-termo sem, 259
 ruptura prematura das membranas e, 258
 tratamento de, 258-259
 Corioangiomas, da placenta, 176
 Coriocarcinoma, 859, 860-861, 861f
 ovariano, 850
 Córion, 171
 Córion frondoso, 171
 Córion liso, 171
 Corno uterino, rudimentar, 592, 593f
 Cornos sacros, 12
 Cornos uterinos rudimentares, 592, 593f
 Corpo albicante, 100
 Corpo da cromatina X, 74
 Corpo do clitóris, 65f
 Corpo hemorrágico, 100
 Corpo lúteo, 100, 101f
 cistos, 663
 Corpo perineal, 62
 Corpos estranhos, vaginais, 644
 achados clínicos em, 644
 em crianças na pré-menarca, 595
 patogênese de, 644
 tratamento de, 644
 Corpúsculo de Barr, 74
 Corpúsculo polar, 72-73
 primeiro, 101
 segundo, 101
 Corpúsculos bulbosos, 18
 Corpúsculos de Dogiel, 18
 Corpúsculos de Krause, 18
 Corpúsculos de Vater-Pacini, 18, 19
 Corpúsculos lamelados, 18, 19
 Corticosteroides
 para asma, na gravidez, 476-477, 478
 para ruptura prematura das membranas, 259
 para trabalho de parto pré-termo, 253
 Cortisol, materno, durante o período pós-parto, 199
 Cotilédones, 171-173
 Coto cervical, carcinoma de, 827
 Crescimento fetal
 avaliação, 217
 desproporcional, 290-300
 CRH (hormônio liberador de corticotrofina), 199
 Crianças. *Ver também* Ginecologia pediátrica e de adolescente
 mais velhas, considerações na anatomia e na fisiologia ginecológicas em, 583-584, 584f
 jovens, considerações na anatomia e na fisiologia ginecológicas em, 582-583, 583f, 583q
 na pré-menarca, exame ginecológico de, 584-585, 585f
 Criopreservação, de embriões e óvulos, 925
 Crioterapia, para neoplasia intraepitelial cervical, 814
 Criptomenorrea, 615
 Crises aplásicas, na doença da célula falciforme, 547
 Crises de dor, na anemia falciforme, 547
 Crista gonadal, 46
 Crista urogenital, 40
 Cristas sacrais, laterais, 12
 Cromatina corporal sexual, 74
 Cromossomo X
 determinação do sexo e, 81-82, 82f
 duplo X masculino e, 87
 síndromes do X múltiplo e, 87-88
 Cromossomo Y
 determinação do sexo e, 81
 microdeleção, 82-83
 Cromossomo(s)
 aborto espontâneo e, 74-75
 anormalidades morfológicas de, 73-74
 anormalidades numéricas de, 73-74
 contagem, 74
 determinação de sexo e, 81-83
 anormalidades de meiose e de mitose e, 81
 cromossomo X e, 81-82, 82f
 cromossomo Y, 82-83
 singamia e, 81
 Cuidado de pós-parto, com o diabetes melito, 515, 517
 Cuidado dentário, durante a gravidez, 151
 Cuidado pré-natal, 145-153
 aspectos relacionados a, 151-153
 avaliação laboratorial, no cuidado pré-natal, 150
 consultas subsequentes para, 149-150
 ganho de peso e, 149
 ingestão de álcool e, 151
 nutrição e, 152-153, 152q
 para a gravidez de alto risco, 224-227
 exame de urina na, 226
 exame físico na, 226
 rastreamento inicial na, 224-226
 testes de rastreamento na, 226
 para o manejo da gravidez Rh-negativa não sensibilizada, 263-264
 preparação para o trabalho de parto e, 153
 queixas comuns e, 150-151
 tabagismo e, 151
 uso de fármacos e, 151
 visita inicial ao consultório para 145-149
 anamnese na, 146
 exame físico na, 146-147
 testes laboratoriais na, 147-149
 Culdocentese
 na avaliação ginecológica, 569, 570f
 na gravidez ectópica, 245
 Culturas cervicais, na avaliação ginecológica, 567
 Culturas de lóquio, na endometrite, 361
 Culturas uretrais, na avaliação ginecológica, 567
 Culturas vaginais, na avaliação ginecológica, 567
 Cúpula vaginal, granulação da, com histerectomia, 791
 Curetagem (D&C). *Ver* Dilatação e curetagem
 Curetagem cirúrgica, para o abortamento induzido, 944-945
 Curetagem endocervical, 770
 Curetagem endometrial, 770-771
 Curetagem por sucção, para o abortamento induzido, 944, 945f
 Curvas da função ventricular, cateterização da artéria pulmonar e, 390-391

D

- D&C. *Ver* Dilatação e curetagem
- D&E (dilatação e evacuação), 946-947
- Danazol
efeitos fetotóxicos potenciais, 248q
para endometriose, 917-918
- Darifenacin, para incontinência de urgência, 683, 684q
- Data da última menstruação (DUM), 144
- Data estimada do parto, 144
- D-Dímero, na coagulação intravascular disseminada, 406
- Débito cardíaco
cateterização da artéria pulmonar e, 390
materno, durante a gravidez, 163-164, 164f
- Declínio cognitivo, na pós-menopausa, 963
- Defeito na fase lútea
abortamento recorrente devido a, 241
fator de infertilidade feminina e, 884
- Defeitos da parede abdominal, ressuscitação neonatal e, 374
- Defeitos de coagulação, hemorragia pós-parto associada com, 350
- Defeitos de gene simples, 80
- Defeitos enzimáticos dos esteroides testiculares, amenorreia e, 893
- Deficiência de proteína C, 551
- Deficiência de proteína S, 551
- Deficiência do esfíncter, intrínseca, 678
- Deficiência esfintérica intrínseca, 676
- Deiscência da ferida, 767
- Deleções, 75-76, 76q
- Depressão
na pós-menopausa, 963
pós-parto, 201, 367-368
achados clínicos de, 367
complicações de, 367
diagnóstico diferencial de, 367
patogênese de, 367
tratamento de, 367-368
- Dermatite
atópica, na gravidez, 502-503
de contato, manifestações vulvares de, 633
fúngica, vulvar, 634, 634f
- Dermatite de contato, manifestações vulvares de, 633
- Dermatite fúngica, vulvar, 634, 634f
- Dermatite medicamentosa, manifestações vulvares de, 633
- Dermatofibrossarcoma, vulvar, 799
- Dermatofitoses, vulvares, 634, 634f
achados clínicos em, 634
tratamento de, 634
- Dermatoses, na gravidez, 502-508
colestase intra-hepática da gravidez, 505-506
dermatite atópica, 502-503
erupção polimórfica de, 505
herpes gestacional, 507-508
impetigo herpetiforme, 506-507
pápulas e placas urticariáceas pruriginosas de, 505
penfigoide gestacional, 507-508
psoríase pustular, 506-507
psoríase, 503
- Derrame papilar, 123-124
diagnóstico diferencial do, 124, 124q
- DES (dietilestilbestrol), exposição intraútero ao, distúrbios cervicais devido a, 648, 649f
- Descolamento da placenta, 310-313
achados clínicos no, 311-312
complicações de, coagulação intravascular disseminada, 405
estudos de imagem, 312
etiologia de, 310-311
hipertensão materna e, 311
patogênese, 310-311
prevenção de, 312
prognóstico de, 312-313
tratamento de, 312
cesariana e, 312
parto vaginal e, 312
- Desconforto na mão, durante a gravidez, 151
- Desenvolvimento sexual. *Ver também* Puberdade
anormal, 83-96
agenesia-disgenesia ovariana como, 83-85, 84f
duplo X masculino como, 87
hermafroditismo como. *Ver* Hermafroditismo
síndrome de Klinefelter como, 86-87
síndromes de X múltiplo como, 87-88
precoce, 98, 100f, 100q
- Desenvolvimento sexual precoce, 98, 100f, 100q
- Desflurano, uso obstétrico de, 418
- Desproporção cefalopélvica, como indicação para cesariana, 342
- Determinação do sexo, base cromossômica da, 81-83
anormalidades da meiose e mitose e, 81
cromossomo X e, 81-82, 82f
cromossomo Y e, 82-83
singamia e, 81
- Dexametasona
para displasia broncopulmonar, em bebês pré-termo, 375
para hirsutismo, 909
- DHEA. *Ver* Desidroepiandrosterona
- DHEAS. *Ver* Sulfato de desidroepiandrosterona
- Diabetes insípido, na gravidez, 532
achados clínicos na, 532
complicações de, 532
patogênese de, 532
prognóstico de, 532
tratamento de, 532
- Diabetes melito, 509-518
anestesia obstétrica e, 430
bebês de mães com, patologia e cuidado para, 385-386
cetoadicose, 514-515
classificação de, 511, 511q
gestacional. *Ver* Diabetes melito gestacional
hiperglicemia grave, 514-515. *Ver também* Hiperglicemia, grave
manifestações vulvares de, 633
materna, gestação grande para a idade gestacional e, 298
na pós-menopausa, 962
pré-gestacional. *Ver* Diabetes melito pré-gestacional
pré-operatória, 757-758
achados clínicos na, 757
tratamento de, 757-758
- Diabetes melito gestacional, 515-518
achados clínicos, 515-516
complicações, 516-517
critérios diagnósticos para, 516q
cuidado antenatal, 517
cuidado pós-parto, 517
manejo intraparto, 517
patogênese, 515
prognóstico, 517-518
rastreamento para, 228
no cuidado pré-natal, 150
risco para, 518q
tratamento, 517
- Diabetes melito pré-gestacional, 511-514
achados clínicos, 512
complicações, 512
cuidado antenatal, 513-514
cuidado pré-concepcional, 513
patogênese, 511-512
tipo 1, 511-512
tipo 2, 512
tratamento, 512-513
- Diacinese, 72, 73f
- Diafragma
pélvico, 21, 21f
urogenital
camada inferior do, 28
fáscia do, 20
vaginal, 930
- Diafragma pélvico, 21, 21f
- Diafragma urogenital
camada inferior do, 28
fáscia do, 20
- Diagnóstico de pré-implantacional genética, 925
- Diagnóstico genético, pré-implantação, 925
- Diagnóstico pré-natal, 75-81
aconselhamento genético e, 80-81, 80f
avanços futuros no, 79
cariotipagem e análise para a hibridização fluorescente *in situ*, 79-80
cariotipagem fetal para, 79
da doença do tubo neural, 76-78
da fibrose cística, 78-79
da gestação múltipla, 306-307
das anormalidades cromossômicas, 78
de defeitos de gene simples, 80
de doenças hereditárias, 79q
- Diálise, na gravidez, 489, 492
- Diâmetro interespinhoso, 15
- Diâmetro intertuberoso, 15
- Diâmetro sagital, posterior, 15
- Diarreia, pós-operatória, 765
achados clínicos em, 765
patogênese de, 765
tratamento de, 765
- Diazepam, uso obstétrico de, 417
- Dicloxacilina, indicações, dosagens e vias de administração para, 739
- Dieta. *Ver também* Nutrição materna, durante o período pós-parto, 200

- Dietilestilbestrol (DES), exposição intraútero ao, distúrbios cervicais devido a, 648, 649f
- Diferenciação do sexo, 46
- Diferenciação ductal de sexo, 46
- Diferenciação sexual genética, 46
- Diferenciação sexual genital, 46
- Diferenciação sexual gonadal, 46
- Difusão
- facilitada, transporte placentário via, 175
 - simples, transporte placentário via, 175
- Difusão facilitada, via transporte placentário, 175
- Difusão simples, via transporte placentário, 175
- Digenesia mülleriana, amenorreia e, 893
- Dihidrotestosterona (DHEA)
- circulação de, 902
 - no hermafroditismo, devido à hiperplasia adrenal congênita, 92
 - puberdade e, 97
- DII. *Ver* Doença intestinal inflamatória
- Diidrotestosterona, circulação de, 902
- Dilapan, 161
- Dilatação, cervical, trabalho de parto
- pré-termo e, 251
- Dilatação cervical, 769-770
- Dilatação e curetagem (D&C), 769-771
- fracional, para carcinoma endometrial, 837
 - indicações para, 769
 - na gravidez ectópica, 245
 - no sangramento uterino anormal, 616
 - para hemorragia pós-parto, 352-353
 - técnica para, 769-771
 - para biópsia endometrial, 771
 - para curetagem endocervical, 770
 - para curetagem endometrial, 770-771
 - para dilatação cervical, 769-770
 - para polipectomia endometrial, 770
- Dilatação e evacuação (D&E), 946
- Dilatadores higroscópicos, para
- amadurecimento cervical, 161
- Dinoprostona (PGE₂), 161
- DIP. *Ver* Doença inflamatória pélvica
- Disfagia sideropênica, na gravidez, 544
- Disfunção da hipófise
- adquirida, amenorreia e, 891
 - hiperprolactinemia induzida por fármaco, 891q
 - amenorreia associada com, diagnóstico da, 894, 897q
 - congênita, amenorreia e, 891
 - na gravidez, 530-532
 - acromegalia, 531
 - diabetes insípido, 532
 - prolactinoma, 530-531
 - síndrome de Sheehan, 531-532
- Disfunção hipofisária hipotalâmica, 604-605
- amenorreia devido a, 890
- Disfunção hipotalâmica, amenorreia associada com, diagnóstico de, 894-896, 896q
- Disfunção sexual, pós-menopausa, 959-600
- Disgenesia gonadal, 48, 593-594
- pura, amenorreia e, 893
- Disgenesia ovariana, 83, 891
- Disgenesia vaginal, 59
- Disgerminomas, ovarianos, 849
- Dismenorreia, 613-614
- achados clínicos na, 613
 - diagnóstico diferencial de, 613
 - patogênese de, 613
 - tratamento de, 613-614
- Displasia broncopulmonar, em bebês
- pré-termo, tratamento de, 375
- Displasia mamária, 122. *Ver também* Mudança fibrocística, das mamas
- Dispositivos intrauterinos (DIUs), 940-942, 941f
- durante o período pós-parto, 205
 - gravidez ectópica e, 243
- Distocia, como indicação de cesariana, 342
- Distocia do ombro, 328-330
- achados clínicos, 329
 - com gestação com feto grande para a idade gestacional, 299
 - complicações da, 329
 - fatores de risco para, 329
 - patogênese, 329
 - prevenção da, 329
 - prognóstico, 330
 - tratamento, 329-330
- Distribuição de fluxo sanguíneo, materno, durante a gravidez, 165
- Distúrbio disfórico pré-menstrual, 611-613
- achados clínicos no, 612
 - considerações gerais no, 611
 - diagnóstico do, 612
 - patogênese do, 611-612
 - tratamento do, 612-613
- Distúrbios adrenais
- hiperplásicos. *Ver* Hiperplasia adrenal congênita
 - hirsutismo e, 906
 - na gravidez, 527-530
 - doença de Addison, 528
 - feocromocitoma, 529-530
 - hiperplasia adrenal congênita, 528-529
 - insuficiência adrenal, 528
 - síndrome de Cushing, 527-528
 - neoplásicos, hirsutismo e, 906
- Distúrbios anexiais, 661-665
- achados clínicos, 661
 - císticos, 662-665
 - corpo lúteo, 663
 - diagnóstico de, 663f
 - diagnóstico diferencial, 661
 - endometriomas, 664
 - foliculares, 662-663, 663f
 - hipertecose, 664, 664f
 - luteoma da gravidez, 665
 - síndrome dos ovários policísticos, 665, 665f
 - teca luteínicos, 664, 906
 - tratamento, 661-662
- Distúrbios autoimunes, na gravidez, 540-542
- artrite reumatoide, 540
 - esclerodermia, 542
 - lúpus eritematoso sistêmico, 541-542
- Distúrbios benignos da vulva e da vagina, 620-645. *Ver também* Distúrbios vulvares; Distúrbios vaginais
- anatomia e fisiologia e, 620-621
- Distúrbios cerebrovasculares, na gravidez, 533-534
- Distúrbios cervicais, 646-660. *Ver também* distúrbios específicos
- aborto espontâneo e, 235
 - aborto recorrente devido a, 239-240
 - anomalias congênitas, 646-648, 647f
 - agenesia cervical, 646, 647f
 - falha de reabsorção, 647-648, 648f
 - fusão mülleriana incompleta, 647, 647f, 648f
 - câncer. *Ver* Câncer cervical
 - cistos de, 656
 - devido à exposição ao dietilestilbestrol intraútero, 648, 649f
 - estenose cervical, 656
 - infecções. *Ver* Cervicite
 - neoplasias benignas, 657-660
 - leiomiomas, 660
 - papilomas, 659-660
 - pólipos cervicais, 657-659
 - traumático, 649-650
 - complicações de, 650
 - estenose cervical devido a, 650
 - lacerações, 649-650
 - perfurações, 650
 - separação anular, 650
 - ulcerações, 650
- Distúrbios clínicos, histerectomia e, 786
- Distúrbios cromossômicos, 75, 76q, 77q-78q
- teste de ultrassonografia, 216
- Distúrbios cutâneos, na gravidez, 502-504
- lúpus eritematoso, 503-504
 - tumores, 504
- Distúrbios cutâneos. *Ver também* distúrbios específicos
- manifestações vulvares dos, 633
 - na gravidez. *Ver* Distúrbios dermatológicos, na gravidez
- Distúrbios da mama, 122-125
- abscesso, 124
 - alteração fibrocística, 122-123
 - achados clínicos em, 122
 - diagnóstico diferencial de, 122
 - prognóstico de, 123
 - tratamento de, 122-123
 - câncer. *Ver* Câncer de mama
 - fibroadenoma, 123
 - malformação da mama, 124-125
 - necrose gordurosa, 124
 - secreção do mamilo e, 123-124
 - diagnóstico diferencial de, 124, 124q
- Distúrbios da maturação sexual, em crianças e adolescentes, 601-603
- Distúrbios da tireoide, na gravidez
- hipertireoidismo, 519-521
 - hipotireoidismo congênito, 524
 - hipotireoidismo subclínico, 523
 - hipotireoidismo transitório da hiperêmese gravídica, 521
 - hipotireoidismo, 522-523
 - nódulo isolado, 525
 - tireoidite pós-parto, 524
- Distúrbios de convulsão
- na gravidez, 536-537
 - achados clínicos na, 536
 - tratamento da, 536-537

- Distúrbios de humor, na pós-menopausa, 962-963
- Distúrbios de nervos cranianos, na gravidez, 539
- Distúrbios dermatológicos. *Ver também* *distúrbios específicos*
manifestações vulvares de, 633
na gravidez, 501-508
dermatoses. *Ver* Dermatoses, na gravidez
distúrbios cutâneos. *Ver* Distúrbios cutâneos, na gravidez
mudanças fisiológicas, 501-502
- Distúrbios do soallo pélvico, 671-673
- Distúrbios endócrinos. *Ver também* *distúrbios específicos*
abortamento recorrente devido a, 240-241
na gravidez, 525-527
- Distúrbios gastrintestinais, 437-446. *Ver também* *distúrbios específicos*
anestesia obstétrica com, 430
câncer, sangramento oculto devido a, na avaliação ginecológica, 564
na gravidez, 493-500
colecistite, 500
colestase intra-hepática, 500
doença da úlcera péptica, 494-495
doença intestinal inflamatória, 495-496
esteatose hepática agudo, 497-498
hepatite viral, 499-500
hiperêmese da gravidez, 493-494
síndrome HELLP, 498-499
- Distúrbios genéticos, 67-81. *Ver também* *distúrbios específicos*
bebê prévio com, riscos de gravidez associados com, 226
citogenética de, 70-74
anormalidades cromossômicas morfológicas e numéricas e, 73-74
divisão celular e, 71-73, 72f, 73f
identificação de cromossomo e, 70-71, 71f
métodos em, 74
epigenética, 70
genética aplicada e teratologia de, 74-81
cromossomos e abortamento espontâneo e, 74-75
diagnóstico pré-natal e, 75-81
distúrbios autossômicos, 76q
distúrbios cromossômicos e, 75, 76q
gestação grande para a idade gestacional e, 298
leis de hereditariedade de Mendel e, 67-70
aplicações de, 69-70
herança poligênica e, 70
tipos de herança e, 67-69
- Distúrbios hematológicos, na gravidez, 543-553
anemia, 543-547
doença falciforme, 547-548
hemorrágico, 550-551
leucemia, 451, 550
linfoma, 549-550
talassemia, 548-549
tromboembolia, 551-552
tromboflebite pélvica séptica, 552-553
- Distúrbios hemorrágicos, na gravidez, 550-551
- Distúrbios na medula espinal, na gravidez, 539
- Distúrbios neurológicos, na gravidez, 533-540
cefaleia tipo enxaqueca, 535-536
distúrbios da medula espinal, 539
distúrbios de convulsivos, 536-537
doença cerebrovascular, 533-534
dos nervos cranianos, 539
esclerose múltipla, 537-538
miastenia gravis, 538
neoplasias cerebrais, 534-535
neuropatias periféricas, 539-540
síndrome de Guillain-Barré, 539
- Distúrbios ovarianos
benignos, 661-670. *Ver também* *distúrbios anexiais*
avaliação dos, 665-666
malignos. *Ver* Câncer ovariano
neoplásico, 665-670
tratamento dos, 665
tumores da célula germinativa, 669-670
tumores epiteliais, 666-668
tumores estromais do cordão sexual, 669
não neoplásicos, 905-906
neoplásicos
hirsutismo e, 904-095
malignos. *Ver* Câncer ovariano
- Distúrbios psiquiátricos. *Ver também* *Depressão*
anestesia obstétrica com, 430
- Distúrbios pulmonares. *Ver também* *distúrbios específicos*
na gravidez, 474-485
asma, 475-479
pneumonite aspirativa, 474-475
tuberculose, 480-482
- Distúrbios urológicos, histerectomia e, 786
- Distúrbios uterinos. *Ver também* *distúrbios específicos*
abortamento espontâneo e, 235, 235f
abortamento recorrente devido a, 239-240
câncer. *Ver* Câncer endometrial; Sarcomas uterinos
- Distúrbios vaginais, 638-645. *Ver também* *distúrbios específicos*
corpos estranhos, 644
lesão branca, 621-624
parasíticos, 645
síndrome do choque tóxico, 644
vaginite. *Ver também* *Vulvovaginite. Ver* Infecções por micoplasma
candidíase. *Ver* Candidíase, vaginal
infecções por clamídia, vaginais. *Ver* Infecções por clamídia, vaginais
infecções por micoplasma
infecções por *Ureaplasma*. *Ver* Infecções por *Ureaplasma*
Neisseria Gonorrhoeae, 642
tricomoníase, vaginal. *Ver* Tricomoníase, vaginal
vaginose bacteriana. *Ver* Vaginose bacteriana
virais, 644-645
herpesvírus, 644
papilomavírus humano, 630q, 644
- DIUs. *Ver* Dispositivos intrauterinos
- Divertículo(s)
incontinência urinária e, 686
uretral, 632
- Divisão celular, 71-73, 72f, 73f
- Doação de óvulo, 924
- Dobras urogenitais, 42f, 62, 65f
- Dobutamina, para choque séptico, durante a gravidez, 397-399, 398q
- Doença cardíaca
anestesia obstétrica com, 429-430
congenita, no recém-nascido, 186-187
patologia e cuidado para, 380-381
coronariana, na pós-menopausa, 961-962
lesões cardíacas congênitas, na gravidez, 470-472. *Ver também* *Lesões cardíacas congênitas, na gravidez*
na gravidez, 452, 465, 466q
valvar, na gravidez, 468-470
- Doença cardíaca congênita, no recém-nascido, 186-187
patologia e cuidado para, 380-381
- Doença cardíaca coronariana, pós-menopausa, 961-963
- Doença cardiovascular, pré-operatória, 752-754
achados clínicos na, 752-753
fatores de risco para, 753q
procedimentos não cardíacos, risco, 753q
requisitos de energia, atividades variadas, 754q
tratamento de, 753-754
doença cardíaca coronariana, 753
doença cardíaca valvar, 754
hipertensão e, 753-754
- Doença da célula falciforme, na gravidez, 545, 547-548
alto risco, rastreamento para, 227
- Doença da hemoglobina H, 549
- Doença da hemoglobina S, 547
- Doença da hemoglobina SC, 547
- Doença da úlcera péptica
na gravidez, 442-443, 494-495
achados clínicos na, 442
complicações da, 443
diagnóstico diferencial da, 442
patogênese da, 442
tratamento da, 443
- Doença da vesícula biliar, como complicação de terapia de reposição de estrogênio, 966
- Doença de Addison, na gravidez. *Ver* Insuficiência adrenal/adrenocortical
- Doença de Canavan, rastreamento para, na gravidez de alto risco, 227
- Doença de Crohn, 496. *Ver também* *Doença inflamatória intestinal*
- Doença de Graves na gravidez, 520
- Doença de Hodgkin, na gravidez, 549-550
achados clínicos em, 549
complicações de, 549-550
tratamento de, 550
- Doença de Paget
das mamas, 127-128
vulvar, 795-796
considerações gerais, 795
patogênese da, 795-796, 796f
prognóstico da, 796
tratamento da, 796

- Doença de Tay-Sachs, rastreamento para, na gravidez de alto risco, 227
- Doença do rim policístico, 42, 491
- Doença do tubo neural, diagnóstico pré-natal da, 76-78
- Doença endócrina, pré-operatória, 757-759
diabetes melito, 757-758
hipertireoidismo, 758
hipotireoidismo, 758
insuficiência adrenal, 758-759
- Doença fibrocística, 122. *Ver também*
Alteração fibrocística, da mama
- Doença hepática, pré-operatória, 759-760
achados clínicos em, 759
complicações de, 759-760
- Doença inflamatória intestinal (DII)
na gravidez, 444, 495-496
achados clínicos em, 444
diagnóstico diferencial de, 444
prognóstico de, 444
tratamento de, 444
- Doença inflamatória pélvica (DIP), 721-723.
Ver também Infecções pélvicas
achados clínicos na, 721-722
complicações da, 722
diagnóstico diferencial da, 722
durante a gravidez ectópica, 243
fluoroquinolonas para, 744
patogênese da, 721
prevenção da, 721
prognóstico, 723
tratamento da, 722-723
- Doença pulmonar, pré-operatória, 756-757
complicações da, 756-757
tratamento da, 757
- Doença renal
crônica, na gravidez, 489-492, 490q
diálise, 492
esclerose sistêmica, 491
glomerulonefrite, 490
isolada, na gravidez, 491
nefrite lúpica, 490-491
nefropatia diabética, 491
nefropatia reflexa, 491
periarterite nodosa, 491
transplante renal, 491-492
pré-operatória, 759
achados clínicos na, 759
complicações da, 759
tratamento da, 759
- Doença reumatológica, pré-operatória, 760
- Doença vascular. *Ver também* distúrbios
específicos maternos, restrição de
crescimento intrauterino associada
com, 293
- Doença vulvovaginal, classificação
morfológica da, 621q
- Doenças e distúrbios cirúrgicos, na gravidez, 433-453
anestesia para, 436
câncer, 448-451
da cérvix, 449
de mama, 449-450
leucemia, 451
linfomas, 451, 549-550
melanoma maligno, 451
cardíacas, 452
considerações diagnósticas nas, 435-436
considerações fetais nas, 434-435, 434q
exposição a contraste, 434
exposição à radiação, 434
riscos cirúrgicos e da anestesia, 435
considerações maternas nas, 433
gastrintestinal, 437-446
aneurisma da artéria esplênica rompida, 445-446
apendicite, 437-439
colecistite e colelitíase, 440-441
doença de úlcera péptica, 442-443
doença inflamatória intestinal, 444
hemorroidas, 445
obstrução intestinal, aguda, 443-444
pancreatite, aguda, 441-442
ruptura esplênica, espontânea, 445
ruptura hepática, espontânea, 445
laparoscopia nas, 437
manejo inicial para, 436-437
neurológica, 452-453
pélvica, 446-448
anexial ovariana, torção, 447
câncer ovariano, 447-448
leiomiomas, 448
massas ovarianas, 446-447
traumáticas, 453
trombopprofilaxia nas, 437
- Doenças e distúrbios pélvicos, 446-448
- Doenças maternas, sistêmica, abortamento
espontâneo e, 235
- Doenças neurológicas, na gravidez, 452-453
achados clínicos na, 452
patogênese das, 452
prognóstico das, 453
tratamento das, 452
- Doenças sexualmente transmissíveis (DSTs),
701-703. *Ver também* doenças
específicas
com lesões vulvares e úlceras genitais, 701
cancroide, 704. *Ver também* Cancroide
com uretrite e cervicite, 712-715
gonorreia, 712-714
infecções por clamídia, 714-715
durante a gravidez, 148-149
em crianças e adolescentes, 609
em crianças na pré-menarca, 597
granuloma inguinal, 705-706, 705f. *Ver
também* Granuloma inguinal
infecções transmitidas pelo sangue, 715-721
hepatite B, 715-717
hepatite C, 717-718
HIV, 718-721
linfogranuloma venéreo, 706-707, 706f. *Ver
também* Linfogranuloma venéreo
prevenção de
preservativo feminino para, 930
preservativo masculino para, 929
sífilis. *Ver* Sífilis
teste para, após o estupro, 976
vaginite, 710-712
tricomoníase, 711-712
vaginose bacteriana, 710-711
vírus herpes simples, 701-703. *Ver também*
Infecção por vírus herpes simples
- Doenças trofoblásticas gestacionais, 859-869
achados clínicos em, 862
achados de ultrassonografia, 862, 863f
achados laboratoriais e, 862
sinais e sintomas e, 862
complicações de, 863
diagnóstico diferencial de, 862-863
distinguindo mola hidatidiforme de
gestação múltipla, 305
maligna, 864-868
classificação clínica de, 865-868,
865q-866q
metastática, 865-868
não metastática, maligna, 864-865, 865q
patogênese, 859-861
de coriocarcinoma, 860-861, 861f
de mola hidatidiforme, 859-860, 860f,
860q, 861f
de mola invasiva, 860
de tumor trofoblástico de local
placentário, 861
prevenção de, 861-862
prognóstico de, 868
resultado de gravidez subsequente e, 868
tratamento, 863-868
para mola hidatidiforme, 863-864
para neoplasia maligna, 864-868
tumores secundários, 868
- Donovanose, 705-706, 705f
- Dopamina, para hirsutismo, 909
- Dopplervelocimetria, na infecção por
parvovírus, 268, 270f
- Dor. *Ver também* locais específicos
anatomia da, 412
- Dor abdominal
ligamento redondo, 438
na gravidez ectópica, 244
nos distúrbios cirúrgicos maternos e, 436
tratamento laparoscópico de, 777
- Dor articular, durante a gravidez, 150
- Dor da ovulação (*Mittelschmerz*), 100
- Dor nas costas, diagnóstico diferencial
de, 961
- Dor nas costas, durante a gravidez, 150
- Dor pélvica
na gravidez ectópica, 244
tratamento laparoscópico da, 777
- Dor pós-operatória no ombro, com
laparoscopia, 778
- Dor vulvar. *Ver* Vulvodínia
- Doripenem, 742
- Dosimetria, para radioterapia, 872
- Doxiciclina, 745-746
para doença inflamatória pélvica, 722, 723
para gonorreia, 714
para granuloma inguinal, 706
para infecção por *Chlamydia trachomatis*,
vaginal, 643
para infecções associadas a abortamento,
728
para infecções por clamídia, 715
para infecções por micoplasma, vaginal, 643
para linfogranuloma venéreo, 707
para sífilis, 280, 710
profilática, após estupro, 976
- Drogas anticâncer. *Ver* Quimioterapia

Drospirenona, para terapia de reposição de estrogênio, 968q
 DST. *Ver* Doenças sexualmente transmissíveis
 dTpa (Tétano, Difteria, Coqueluche), vacinação, pós-parto, 203
 Ducha
 após relação sexual, 929
 durante a gravidez, 151
 Ducha após relação sexual, 929
 Ducto arterioso patente, em bebês pré-termo, patologia e cuidado para, 377-378
 Ducto de Astruc, 26
 Ducto de Gartner, 37
 Ducto de Gartner, 37, 40
 cistos, 51, 632
 Ducto de Skene, 26
 Ducto deferente, 49
 Ducto do epidídimo, 49
 Ducto do epoóforo, 40
 Ducto ejaculatório, 50
 Ducto longitudinal do epoóforo, 37
 Ducto venoso, 218
 Ductos coletores, embriologia de, 40, 42, 45f
 Ductos de Wolff, 37, 42q, 45f, 46, 49, 50f
 femininos, 51, 51f, 53f
 masculinos, 49-50
 Ductos genitais, embriologia de, 49-56
 estágio indiferente de, 49
 femininos, 51-56
 masculinos, 49-51
 Ductos mesonéfricos, 37, 42q, 45f, 46, 49, 50f
 femininos, 51, 51f
 masculinos, 49-50
 Ductos müllerianos, 42q, 45f, 46, 49, 50f
 femininos, 51-52, 52f, 53f
 masculinos, 50
 Ductos paramesonéfricos, 42q, 45f, 46, 49, 50f
 femininos, 51-52, 52f, 53f
 masculinos, 50
 Ductos parauretrais, 26
 Dúctulos eferentes, 49, 50f
 DUM (data da última menstruação), 143
 Duplicação, de óstio, 54

E

ECG. *Ver* Eletrocardiografia
 Eclâmpsia
 anestesia obstétrica e, 427-428
 coagulação intravascular disseminada e, 405
 manejo de, 464
 prévia, riscos de gravidez associados com, 226
 Ecocardiografia, na gravidez, 468
 Ectoderma, 38, 39f
 embrionário, 38
 Ectoderma embrionário, 38
 Ectopia, cervical, 650-651, 651f
 Ectopia cervical, 650-651, 651f
 Edema
 na gravidez, 501
 no cuidado pré-natal, 149-150
 vulvar, 632
 achados clínicos no, 632
 tratamento de, 632
 Edemas genitais, 56, 65f
 Edemas labioescrotales, 42q, 56, 65f

Efeito de Compton, 870-871, 871f
 Efeito fotoelétrico, 870
 Efeitos alcoólicos fetais, 151
 Eflornitina, para hirsutismo, 907
 Ejaculação retrógrada, 886
 Eletrocardiografia (ECG)
 na embolia pulmonar, 763
 na gravidez, 467
 Eletromiografia, na incontinência urinária, 678q
 Embolia. *Ver também* Tromboembolia
 cerebral, na gravidez, 533-534
 gasoso, com laparoscopia, 778
 líquido amniótico, 399-401
 achados clínicos de, 400
 coagulação intravascular disseminada e, 405
 diagnóstico diferencial de, 400
 patogênese de, 399-400
 prognóstico de, 401
 tratamento de, 400-401
 pulmonar. *Ver* Embolia pulmonar
 Embolia cerebral, na gravidez, 533-534
 Embolia gasosa, com laparoscopia, 778
 Embolia por líquido amniótico, 399-401
 achados clínicos de, 400
 coagulação intravascular disseminada e, 405
 diagnóstico diferencial de, 400
 patogênese de, 399-400
 prognóstico de, 401
 tratamento de, 400-401
 Embolia pulmonar
 na gravidez, 401-404, 552
 achados clínicos da, 401-402
 diagnóstico diferencial na, 403
 patogênese na, 401
 prognóstico na, 404
 tratamento na, 403
 pós-operatória, 763-764
 achados clínicos na, 764
 prevenção da, 764
 tratamento da, 764
 Embrião(ões), 141
 criopreservação de, 925
 cultura de, 922
 Embriologia, urogenital, 38-66
 de ductos genitais, 49-56
 estágio indiferente de, 49
 femininos, 51-56
 masculinos, 49-51
 de genitália externa, 61-66
 estágio não diferenciado em, 61-62, 63f, 64f
 feminina, 62, 64f
 masculina, 65f
 de gônadas, 46-48
 estágio indiferente de, 46-47
 ovários e, 47-48
 testículos e, 47
 de seio urogenital, 49, 50f
 diferenciação de seio urogenital em, 56-61
 feminina, 58-61
 masculina, 56-58
 do sistema genital, 46
 do sistema urinário, 40, 41f, 44f
 metanefros em, 40, 45f
 durante as primeiras quatro semanas, 38, 39f, 40, 42q, 43q
 feminina, 58-61
 masculina, 57f
 subdivisão cloacal em, 49
 Eminência iliopectínea, 16
 Encaixamento, 154
 Endoderma, 38, 39f
 embrionário, 38
 Endoderma embrionário, 38
 Endométrio
 artérias espirais do, 34
 imagem do, 576-577, 578f
 pós-menopausa, 576
 pré-menopausa, 576
 suporte sanguíneo para, 101
 Endometriomas, 664
 Endometriose, 911-919, 912f
 achados clínicos em, 914-915
 aderências devido a, infertilidade por fator feminino e, 887
 classificação de, 915, 916q, 917f
 complicações de, 915
 diagnóstico diferencial de, 915
 epidemiologia de, 911
 fatores de risco para, 914
 fisiopatologia de, 913-914
 patogênese de, 911-912
 patologia de, 912-913, 913f
 prevenção de, 914
 prognóstico de, 919
 tratamento de, 915, 916-918
 analgésicos em, 916
 manejo expectante, 916
 terapia hormonal em, 916, 918
 Endometrite, puerperal, 361-363
 achados clínicos em, 361-363
 diagnóstico diferencial de, 363
 tratamento de, 363
 Endometriose, pós-parto, 725
 Endometriose pós-parto, 725
 β-endorfina, durante o período pós-parto, materna, 199
 Enfisema subcutâneo, com a laparoscopia, 778
 Enrugamento, da pele, pós-menopausa, 963-964
 Ensaio do receptor de progesterona, no carcinoma endometrial, 838
 Ensaios de DNA, na infertilidade por fator masculino, 882-883
 Enterobíase, vulvar, 634
 Enterocole, 688, 688f
 Enterocolite necrosante, nos bebês pré-termo, patologia e cuidado para, 377
 Enurese noturna, 675q
 Enzima imunoensaio de fibronectina fetal, trabalho de parto pré-termo e, 252
 Epidídimo, 50f
 Epigenética, 70
 Epilepsia, na gravidez, 536-537
 achados clínicos em, 536
 tratamento de, 536-537
 Episiotomia
 cuidado de, 201
 exame pós-parto de, 205
 infecção de, 366

- Epoóforo, 50f, 51
ducto de, 40
- Equinocandinas, 749
- Erisipelas, vulvares, 635
- Eritema, na gravidez, 501
- Eritema infeccioso, 267
- Eritema tóxico, no recém-nascido, 186
- Eritrócitos
anemia e. *Ver* Anemia
maternos, durante a gravidez, 169
- Eritromicina, 745
Base
para cancroide, 704
para granuloma inguinal, 706
para infecções por clamídia, 715
vaginal, 642
etilsucinato de, para infecção por clamídia, 715
para linfogranuloma venéreo, 707
- Eritropoietina, 544
- Ertapenem, 742
- Erupção polimórfica da gravidez, 505
- Escabiose, vulvar, 633
- Escalpo, edema do, no recém-nascido, 186
- Escleroderma, na gravidez, 542
- Esclerose múltipla, na gravidez, 537-538
- Esclerose sistêmica, na gravidez, 491
- Escopolamina, uso obstétrico da, 417
- Escore pélvico, para a indução eletiva do trabalho de parto, 160q
- Escores de Apgar, 181, 182, 182q, 371
- Escroto, 65f
- Escudo feminino, 108
- Esferocitose hereditária, 545
- Esfíncter anal, externo, 28f
- Esfíncteres artificiais, para incontinência urinária por estresse, 683
- Esfregaço de Papanicolaou, 567-568
infecções cervicais e, 654
no cuidado pré-natal, 148
- Esfregaços sanguíneos periféricos, na coagulação intravascular disseminada, 406
- Esôfago, materno, durante a gravidez, 168, 168f
- Espaço pré-vesical, 19
- Espaço retropúbico, 19
- Espaços inguinais, 16-17
- Espectinomicina, 747-748
para a infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, vaginal, 642
- Espectroscopia
de Raman, 575
fluorescente, 575
- Espectroscopia de Raman, 575
- Espectroscopia por fluorescência, 575
- Espéculo, para pacientes pediátricas e adolescentes, 586, 586f
- Espéculo de Graves, 586, 586f
- Espéculo de Huffman-Graves, 586, 586f
- Espéculo de Pedersen, 586
- Espermatozoide
capacitado, fertilização, 922
doador, 886
injeção intracitoplasmática de, 922
interação com o muco cervical, 883
na vagina, após o estupro, 975
teste de estrutura da cromatina, 882
teste de penetração, 883
- Espermatozoide de doador, 886
- Espermicidas, 931
- Espinal isquiática, 21f
- Espironolactona
para a síndrome pré-menstrual, 612
para hirsutismo, 908-909
- Esquistossomíase, cervical, 656
- Estado ácido-básico, materno, durante o período pós-parto, 196
- Estado de pós-menopausa, 948-969
condições clínicas comuns na, 961-964
declínio cognitivo, 963
diabetes melito, 963
distúrbios de humor, 963
doença cardíaca coronariana, 961-962
mudanças na pele e cabelo, 963-964
definição de, 948
considerações gerais na, 948
prognóstico da, 970
- Estágio de paquíteno, 72, 73f
- Estágio diplóteno, 72, 73f
- Estágio indiferente, 46-47
de embriologia gonadal, 46-47
- Estágio leptóteno, 72, 73f
- Estágio zigóteno, 72, 73f
- Estatuta materna, grande, gravidez associada com grande para a idade gestacional, 298
- Estatuta materna grande, gestação grande para a idade gestacional associada com, 298
- Estenose aórtica, na gravidez, 469-470
- Estenose cervical, 650
tratamento de, 656
- Estenose mitral, na gravidez, 468-469
- Estenose pulmonar, na gravidez, 470
- Esterilidade, 879
- Esterilização
aconselhamento pré-operatório para, 778-779
complicações da, 779
durante o período de pós-parto, 204-205
feminina
aconselhamento pré-operatório para, 778-779
complicações da, 779
laparoscópica, 776
técnica histeroscópica para, 779, 783f
tubária, 778-779, 778q, 780f-782f
masculina, vasectomia para, 781, 783, 784f
- Esteróide(s). *Ver também* Corticosteroides; esteroides específicos
seroso, na hiperplasia adrenal congênita, 91-92, 91f
- Esteroidogênese, ovariana, defeitos da, 892, 894f
- Estigmas de Turner, 48
- Estimulação do escalpo, na gravidez de alto risco, 232
- Estimulação elétrica, para incontinência urinária por estresse, 680
- Estimulação ovariana, 921-922
- Estimulação vibroacústica, na gravidez de alto risco, 232
- Estômago, 3f
materno, durante a gravidez, 168
- Estradiol
amenorreia e, 890
durante o período pós-parto, 196, 197f
metabolismo de, mudanças associadas com menopausa, 951-952
para terapia de reposição de estrogênio, 967q-968q, 968
- 17 β -Estradiol, 104, 106f
- Estregaços de sangue, periféricos, na coagulação intravascular disseminada, 406
- Estresse, pós-traumático e violência doméstica, 972
- Estrias, 143
- Estrias da gravidez, 170, 505
- Estriol, 104, 106f
papel na gravidez, 175
- Estro, 114
- Estrogênio(s), 104-109
câncer endometrial e, 835
doença cardíaca coronariana e, 961-963
efeitos de
mecanismos de ação e, 108-109, 108f
na genitália feminina, 104
na retenção de água e sal, 108
nas características sexuais secundárias femininas, 107-108
nas mamas, 107
no colesterol plasmático, 108
no sistema nervoso central, 107, 107f
nos androgênios, 108
nos órgãos endócrinos, 106-107
endógeno, puberdade precoce e, 601
exógeno, puberdade precoce e, 601
metabolismo de, mudanças associadas com menopausa, 950f, 951-952
papel na gravidez, 175
para amenorreia, em pacientes que não desejam engravidar, 899
para fogachos, 955
para osteoporose, 958-959
para prolapso do órgão pélvico, 694-695
para terapia de reposição de estrogênio, 967q-968q, 968
pele e, 963-964
produção placentária de, 174
química, biossíntese e metabolismo de, 104, 106f, 107q
secreção de prolactina e, 116, 118q
secreção de, 104, 107q
sintético, 109, 109f
urinário, na hiperplasia adrenal congênita, 91
- Estrona, 104, 106f
metabolismo de, mudanças associadas com menopausa, 951-952
- Estropipato, para terapia de reposição de estrogênio, 967q
- Estruma ovariano (*Struma ovarii*), 669
- Estruturas anexiais
exame de, 563
histerectomia e, 786

- Estudos de anticorpos, na infertilidade, 883
- Estudos fluxo/pressão, na incontinência urinária, 678q
- Estudos urodinâmicos, na incontinência urinária, 678, 678q, 679q
- Estupro. *Ver* Ataque sexual conhecidos, 974
- estupro, 974
- marital, 974
- namoro, 974
- Estupro no namoro, 974
- Estupro por conhecido, 974
- Etambutol, para tuberculose, 481-482
- Etinilestradiol, para terapia de reposição de estrogênio, 968q
- Etnia, riscos de gravidez associados com, 224, 225q
- Etomidato, uso obstétrico de, 418
- Evacuação, no recém-nascido, 188
- Evisceração, pós-operatória, 767
- Exame abdominal
- na avaliação ginecológica, 558
- na criança na pré-menarca, 585
- no recém-nascido, 182, 187
- Exame anexial, no cuidado pré-natal, 147
- Exame bimanual, na avaliação ginecológica, 562-563, 564f
- Exame da mama, 130, 558, 559f-560f
- Exame de rastreamento de saúde periódico, 555
- Exame de urina
- materno, na gravidez de alto risco, 226
- na avaliação ginecológica, 567
- na endometrite, 361
- na incontinência urinária, 676
- Exame físico
- do recém-nascido, 184-188, 186
- abdome no, 187
- ânus no, 187
- cabeça, face e pescoço no, 186
- genitália externa no, 187
- inicial, 182-183
- pele no, 184, 186
- sistema musculoesquelético no, 187
- sistema neurológico no, 187-188
- tórax no, 186-187
- materno
- alta, 205
- na gravidez de alto risco, 226
- pós-parto, 205
- na avaliação ginecológica. *Ver* Exame ginecológico
- na vítima jovem de abuso sexual, 587-588
- Exame ginecológico
- de crianças e adolescentes, 584-588
- de adolescente, 586-587, 586f
- de criança na pré-menarca, 585-586, 585f
- de jovem vítima de abuso sexual, 587-588
- de recém-nascido, 584-585
- exame abdominal e, 558
- exame bimanual e, 562-563, 564f
- exame de mama e, 558, 559f-560f
- exame geral e, 558
- exame pélvico e, 558-562
- exame retovaginal e, 563-564, 564f
- exame vaginal e, 562, 562f-563f
- sangramento oculto devido a câncer gastrointestinal e, 564
- sinais vitais em, 558
- Exame pélvico, 558-562
- com apresentação pélvica, 318
- das vítimas de estupro, 975-976
- no fator de infertilidade feminina, 884
- Exame retoabdominal, no recém-nascido, 584
- Exame retovaginal, 563-564, 564f
- Exame vaginal, 562, 562f-563f
- Exantema, no recém-nascido, 186
- Exenteração pélvica, total, para a recorrência de doença pélvica central isolada, do câncer cervical, 825
- Exercício, durante a gravidez, 151
- Exercícios do músculo do soalho pélvico para a incontinência urinária de esforço, 679
- para o prolapso do órgão pélvico, 694
- Exposições tóxicas, materna, abortamento espontâneo e, 236
- F**
- Face, do recém-nascido, exame de, 186
- Falência ovariana
- amenorreia e, 891-893, 892q
- defeitos da enzima esteroide e, 892, 894f
- disgenesia ovariana e, 83, 891
- falência ovariana precoce e, 892-893
- resistência ovariana e, 892
- síndrome do ovário policístico e, 892-893
- precoce, 950
- primária
- diagnóstico de amenorreia causada por, 894
- indução da ovulação na, 898
- Fanciclovir, 749-750
- para herpes genital, 626q, 702, 703
- Fármaco(s). *Ver também* fármacos específicos e tipos de fármacos
- na anamnese ginecológica, 556
- transporte placentário de, 175
- uso materno de
- como contraindicação à amamentação, 209
- durante a gravidez, 151, 226
- restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
- Fármacos antiepiléticos, potencial teratogênico de, 537
- Fármacos antivirais, 749-750
- toxicidade e efeitos adversos, 750
- uso clínico, 750
- Fasceíte necrosante
- pós-operatória, 767-768
- vulvar, 633
- Fáscia
- abdominal, 2
- triangular, 16
- Fáscia de Camper, 2, 4, 15
- Fáscia de Scarpa, 2, 15
- Fáscia do obturador, 20
- Fáscia ilíaca, 17
- anterior, 13f
- Fáscia pélvica
- parietal, 20
- visceral, 20
- Fáscia piriforme, 20
- Fáscia superficial, 2
- Fáscia transversal 8f, 17
- Fáscia triangular, 16
- ligamento da, 16
- Fase folicular, do ciclo menstrual, 99-100
- Fase lútea
- do ciclo menstrual, 100
- do ciclo uterino, 101
- suporte durante, para a fertilização *in vitro*, 923
- Fase pós-menstrual, mamas durante, 119
- Fase pré-menstrual, mamas durante, 119-120
- Fase proliferativa, do ciclo uterino, 101
- Fase secretória, do ciclo uterino, 101
- Fator azoospermico (AZF), 83
- Fator cervical, na infertilidade por fator feminino, 885
- Fator de determinação testicular (FDT), 46, 82
- Fator de infertilidade masculina
- diagnóstico e achados clínicos de, 880, 822-883
- amostras de DNA no, 882-883
- análise do sêmen na, 882, 882q
- tratamento da, 885-886
- Fator de inibição mülleriano (MIF), 82
- Fator pélvico, fator de infertilidade feminina e, 884-885, 884q
- Fator V de Leiden, 551
- Fatores de coagulação, maternos, durante a gravidez, 170
- Fatores imunológicos, aborto recorrente devido a, 241
- Fatores psicológicos
- depressão na pós-menopausa e, 963
- estupro e, 976
- síndrome pré-menstrual e. *Ver* Síndrome pré-menstrual
- FDT (fator de determinação testicular), 46, 82
- Febre
- na endometrite, 361
- reação de Jarisch-Herxheimer e, 710
- Fecundabilidade, 879
- Fecundidade, 879, 883
- Fenilefrina, para o choque séptico, durante a gravidez, 398q, 399
- Fenitoína, efeitos teratogênicos da, 248q, 537
- Fenobarbital, efeitos teratogênicos do, 537
- Fenômeno de Lyon, 81
- Fentanil, uso obstétrico de, 417
- Feocromocitoma
- na gravidez, 529-530
- achados clínicos na, 529
- complicações na, 530
- patogênese da, 529
- tratamento da, 530
- Ferro
- disfunção hipofisária e, 891
- materno, durante a gravidez, 169
- requisitos para, durante a gravidez, 153
- sérico, materno, durante o período pós-parto, 194
- Fertilização *in vitro* (FIV), 886-887, 920-924, 921q
- cultura de embrião, 922
- estimulação ovariana, 921-922

- fertilização com espermatozoide capacitado e injeção intracitoplasmática de espermatozoide, 922
- indicações para, 920-921
- recuperação de oócito, 922
- riscos cirúrgicos associados com, 923
- riscos com fármacos, 923
- superovulação, 921-922
- suporte na fase lútea, 923
- técnica de, 921-923
- transferência de embrião, 923, 923q
- Fertilização *in vitro*-transferência de embrião (FIV-TE), 920
- Fesoterodina, para incontinência de urgência, 683, 684q
- Fetal de segundo trimestre, exame de ultrassonografia, 216-219
- avaliação da anatomia fetal, 216-217, 216q
- avaliação da localização placentária, 219
- avaliação do bem-estar fetal, 217-218
- avaliação do crescimento fetal, 217
- Fetal no primeiro trimestre, exame de ultrassonografia, 214-216
- Feto. *Ver também* Unidade fetal-placentária-materna
- aloimunização de Rh e, 263, 264
- avaliação de, na gravidez de alto risco
- amniocentese para, 229
- amostra de sangue fetal para, 229
- amostra de vilo coriônico para, 229
- avaliação do movimento fetal para, 230
- estudos de Doppler para, 230, 296
- perfil biofísico para, 230, 296
- rastreamento de aneuploidia em, 229
- teste de estresse de contração para, 230
- testes de maturidade fetal para, 230-231, 231q
- ultrassonografia de crescimento para, 230
- ultrassonografia para, 228-229
- crescimento e desenvolvimento de restrito. *Ver* Restrição de crescimento intrauterino
- diabetes materno e, 510-511, 510q, 511q
- diagnóstico pré-natal de. *Ver* Diagnóstico pré-natal
- distribuição de fármaco no, 415-416, 416f
- distúrbios cirúrgicos maternos e, 435, 434q
- estudos de imagem de, 143
- grande para a idade gestacional. *Ver* Gestação grande para a idade gestacional
- in situ*, 3f
- má apresentação de. *Ver* Apresentação de nádegas; Má apresentação
- morte de
- coagulação intravascular disseminada e, 405
- na gestação múltipla, 305, 306, 308
- riscos de gravidez associados com natimortalidade prévia e, 225
- taxas de mortalidade neonatal e, 142
- taxas de mortalidade pré-natal e, 142
- palpação do, 143
- placenta prévia e, 313-315
- posição do, no cuidado pré-natal, 150
- prolapso do cordão umbilical e, 331
- tamanho do, no cuidado pré-natal, 150
- tireotoxicose no, 520
- Feto GIG (grande para a idade gestacional), 142
- Feto grande para a idade gestacional (GIG), 142
- Feto papiráceo, 301, 305
- Fezes, no recém-nascido, 188
- Fibrinogênio, na coagulação intravascular disseminada, 406
- Fibrinopeptídeo A, na coagulação intravascular disseminada, 406
- Fibroadenomas, de mama, 123
- Fibroides, uterinos. *Ver* Leiomiomas, uterinos
- Fibromas
- ovarianos, 669
- vulvares, 631
- Fibromiomas, uterinos. *Ver* Leiomiomas, uterinos
- Fibrose cística
- diagnóstico pré-natal de, 78
- rastreamento para, na gravidez de alto risco, 227
- Fígado, 3f
- materno, na pré-eclâmpsia, 461
- Fígado gorduroso, da gravidez, agudo, 497-498
- Filância (*Spinnbarkeit*), 103
- Finasterida, para hirsutismo, 909
- Fissuras no mamilo, 211-212
- Fístula no trato urinário inferior, pós-operatória, 766
- Fístula traqueoesofágica, nos recém-nascidos, patologia e cuidado para, 381
- Fístulas de úraco, 56
- Fístulas retocloacais, 61q
- com cloaca persistente, 60
- Fístulas retovaginais, 61, 61q
- Fístulas retovestibulares, 61q
- Fitoestrogênios, para a osteoporose, 959
- FIV. *Ver* Fertilização *in vitro*
- FIV-TE (fertilização *in vitro*-transferência de embrião), 920
- Fixação do ligamento sacroespinal, para o prolapso vaginal, apical, 698
- Flebite, com cateterização da artéria pulmonar, 393
- Fluconazol, 749
- para candidíase vulvovaginal, 639, 639q
- para cervicite, 655
- Fluoroquinolonas, 744
- efeitos adversos, 744
- farmacocinética, 744
- para pneumonia adquirida na comunidade, 744
- resistência, 744
- uso clínico, 744
- Fluoxetina, para síndrome pré-menstrual, 612
- Flutamida, para hirsutismo, 909
- Fogachos, 117-118, 954-956
- diagnóstico diferencial de, 960
- terapia de reposição de estrogênio para, 967
- Foice inguinal, 16
- Foliculogênese, 48
- Folículos
- atrésicos, 99
- ciclo ovariano e, 99-100, 101f, 102f
- de De Graaf, 100
- dominantes, 99
- primordial, 99
- Folículos atrésicos, 99
- Folículos de De Graaf, 100
- Folículos dominantes, 99
- Folículos primordiais, 48, 99
- Folistatinas, 111
- Forame do obturador, 13
- Forame sacral, 13
- Forame(s), da pelve óssea, 13
- Forames ciáticos, 13
- Fórceps anatômica de Tucker-McLane, 334-335, 336f
- Fórceps de Bailey-Williamson, 336f
- Fórceps de Barton, 336f
- Fórceps de Kielland, 334-335, 336f
- Fórceps de Piper, 334-335, 336f
- para o parto pélvico, 322, 325f
- Fórceps de Simpson, 334-335, 335f
- Fórceps obstétrico, 334-335
- Fórceps de Elliot, 334, 336f
- Fosfatase ácida, na vagina, após estupro, 975-976
- Fosfatidilglicerol, avaliação da maturidade pulmonar fetal usando, 231
- Fossa navicular, 23f
- Fossa oval, 24
- Fossa(s)
- da região inguinal, 16
- peritoneal, 19
- Fossas abdominais, 16
- Fossas peritoneais, 19
- Fotodepilação, para o hirsutismo, 910
- Fóvea inguinal lateral, 16
- Fóvea inguinal medial, 16
- Frênulo
- do clitóris, 62
- dos lábios menores, 62
- Frequência cardíaca, fetal. *Ver* Frequência cardíaca fetal
- Frequência cardíaca fetal
- como indicação para cesariana, 343
- definição, 232
- durante a versão cefálica externa, 320
- monitoração da, na gravidez de alto risco, 231-232
- Frequência urinária
- durante a gravidez, 150
- durante o dia, aumentada, 675q
- FSH. *Ver* Hormônio folículo-estimulante
- Função endócrina, de unidade
- materna-placentária-fetal, 173-174
- secreções de unidade
- materna-placentária-fetal e, 173-174, 174q
- secreções fetoplacentárias e, 174-175
- secreções placentárias e, 173-174
- Função intestinal, materna, durante o período pós-parto, 200-201
- Função ovariana, controle da, 112-115
- ciclo menstrual e, 114
- concepção e, 114-115, 116q
- efeitos de retrocontrole e, 113-114, 115f
- hipotalâmica, 112-113, 115f
- ovulação reflexa e, 114

Função tireoidiana, durante a gravidez normal, 519
 Fundo de saco de Douglas, 19, 33
 Furunculose, vulvar, 634-635
 Fusão mülleriana, incompleta, 647, 647f, 648f

G

Gabapentina, para fogachos, 955
 Gadolínio, 221
 Galactoceles, amamentação e, 212
 Galactorreia, 123, 124q
 amenorreia associada com
 diagnóstico de, 894, 897q
 indução de ovulação em, 897-898
 Gânglio hipogástrico, 18
 Ganho de peso, durante a gravidez, 149
 Ganho de peso materno, gravidez associada
 com grande para a idade
 gestacional, 298
 Gases sanguíneos, trabalho de parto pré-termo
 e, 256
 Gastrosquise, 187
 ressuscitação neonatal e, 374
 restrição de crescimento intrauterino
 devido a, 292
 Gastrulação, 38, 39f
 Gatifloxacina, 744
 Geleia de Wharton, 177
 Gêmeo acardíaco, 303
 Gêmeo desaparecido, 301
 Gêmeos. *Ver também* Gestação múltipla
 bloqueados, 308-309, 308f
 dizigóticos, 303-304
 monozigóticos, 301-303
 Gêmeos dicoriônicos-diamnióticos, imagem
 por ultrassonografia, 215, 215f
 Gêmeos dizigóticos, 303-304
 Gêmeos fraternos, 303-304
 patogênese de, 303-304
 Gêmeos idênticos, 301-303
 Gêmeos monoamnióticos, 302
 Gêmeos monocoriônicos-diamnióticos,
 imagem por ultrassonografia, 215,
 215f
 Gêmeos monocoriônicos-monoamnióticos,
 imagem por ultrassonografia, 215,
 215f
 Gêmeos monozigóticos, 301-303
 Gêmeos presos, 308-309, 308f
 Gêmeos unidos, 303
 imagem de ultrassonografia, 215-216, 216f
 Genitália, externa. *Ver* Genitália externa
 Genitália externa
 ambígua. *Ver* Hermafroditismo
 anomalias de, 588-594
 desenvolvimento de, na puberdade precoce,
 603
 diferenciação de, 38. *Ver também*
 Embriologia, urogenital
 do recém-nascido, exame de, 187
 embriologia de, 61-62
 feminina, 62, 64f
 masculina, 65f
 no estágio não diferenciado, 61-62, 63f,
 64f

exame de
 na criança na pré-menarca, 585, 585f
 no recém-nascido, 183
 feminina, reconstrução de, 96
 Gentamicina, 742-743
 para doença inflamatória pélvica, 723
 para endometriometrite pós-parto, 725
 Gesta, definição de, 141
 Gestação grande para a idade gestacional,
 297-300
 achados clínicos em, 299
 complicações de, 291q, 299-300
 diagnóstico diferencial de, 299
 patogênese de, 298, 298q
 prevenção de, 298-299
 prognóstico de, 300
 terminologia para, 297
 tratamento de, 300
 Gestação múltipla
 anestesia para, 427
 com reprodução assistida, 924
 Gestação múltipla, 301-309
 achados clínicos na, 304-305
 achados laboratoriais, 304-305
 complicações da
 fetal, 306
 materna, 305-306
 diagnóstico diferencial da, 305
 diagnóstico pré-natal da, 306-307
 manejo anteparto da, 307
 patogênese da, 301-304
 na gestação múltipla dizigótica, 303-304
 na gestação múltipla monozigótica,
 301-303
 no feto, 303
 placenta e cordão, 302-303, 302f, 303f
 prevenção da, 304
 prognóstico da, 309
 restrição de crescimento intrauterino
 associada com, 293
 sinais e sintomas, 304
 tratamento da, 306-309
 no trabalho de parto e parto, 307-309
 ultrassonografia na, 305, 306f
 Gestágenos, 110
 Ginecologia pediátrica e adolescente, 582-610
 anomalias do trato genital feminino
 congenitas e, 588-594
 da uretra e do ânus, 594
 do clitóris, 588-589
 do hímen, 589
 genitália externa, 588-594
 ovarianas, 593-594
 sistema do ducto interno, 589
 uterinas, 592
 vaginais, 590-592
 vulvares e labiais, 588, 588f
 considerações anatômicas e fisiológicas na,
 582-584
 nas adolescentes jovens, 583-584, 584q
 nas crianças jovens, 582-583, 583f, 583q
 nas crianças mais velhas, 583, 584f
 nos recém-nascidos, 582, 583f
 contracepção nas adolescentes e, 608-609
 distúrbios da maturação sexual e, 584-588
 distúrbios de sangramento, 606-607

distúrbios nas crianças na pré-menarca e,
 594-600
 aderência labial, 595-596, 596f
 corpos estranhos vaginais, 595
 lesões genitais, 596-598
 líquen escleroso, 595, 595f
 neoplásicos, 598-600
 prolapso uretral, 595
 vulvovaginite, 594, 594q
 doenças sexualmente transmissíveis e, 609
 exame ginecológico e, 584-588
 da adolescente, 586-587, 586f
 da criança na pré-menarca, 584-585, 585f
 da vítima jovem de abuso sexual, 587-588
 do recém-nascido, 584
 gravidez adolescente e, 608
 maturação sexual atrasada, 604-606
 puberdade, 600-601, 600f
 rastreamento de câncer cervical nas
 adolescentes e, 609-610
 síndrome do ovário policístico e, 607-608
 término da gravidez e, 608
 vacinas para o papilomavírus humano,
 609-610
 Glande clitoridiana, 23f. *Ver também* Clitóris
 Glande peniana, 57, 65f
 Glândula adrenal, produção de androgênio
 pela, 902
 Glândula hipofisária
 durante o período de pós-parto, 198
 imagem da, 580
 Glândula tireoide, durante o período de
 pós-parto, 198-199
 Glândulas bulbouretrais, 56
 Glândulas de Bartholin, 26
 anatomia de, 27
 carcinoma de, 798
 de homens, 27
 Glândulas de Cowper, 27
 Glândulas de Duverney, 27
 Glândulas de Tiedemann, 27
 Glândulas mamárias. *Ver* Mama(s)
 Glândulas sebáceas, 900
 Glândulas vestibulares
 anatomia das, 27
 maiores, 58, 62
 Glândulas vestibulares maiores, 58, 62
 Glicocorticoides, para hirsutismo, 909
 Glicose sanguínea, materna, durante o período
 pós-parto, 193
 Glicose-6-fosfato desidrogenase, deficiência
 de, na gravidez, 546
 Globulina ligadora de tiroxina, estrogênios e,
 106-107
 Glomerulonefrite, na gravidez, 490
 GnRH. *Ver* Hormônio liberador de
 gonadotrofina
 Gônada(s), 45f. *Ver também* Ovários;
 Testículos
 embriologia de, 46-48
 estágio indiferente de, 46-47
 ovários e, 47-48
 testículos e, 47
 fita, 48
 complementos do cromossoma sexual
 associados com, 83, 84f

- Gônadas em fita, 48
complementos do cromossomo sexual associados com, 83, 84f
- Gonadoblastomas, ovarianos, 850
- Gonadotrofina coriônica humana (hCG)
durante o período pós-parto, 196
na doença trofoblástica gestacional, 862-864
na gravidez ectópica, 244
para indução de ovulação, 886-887
placentária, 173
secreção placentária de, 173-174
- Gonadotrofina(s), 111
amamentação e, 198
metabolismo de, mudanças associadas com menopausa, 952
para indução de ovulação, 886
- Gonorreia, 712-714
achados clínicos em, 713
cervical, 652
detecção de, 653-654
tratamento de, 655
complicações de, 713
conjuntivite devido a, em recém-nascidos, 385
durante a gravidez, 148
patogênese de, 712
prevenção de, 712-713
prognóstico de, 714
teste para, 567
tratamento de, 713-714
alergia a β -lactamase, 714
para infecções disseminadas, 714
para infecções não complicadas, 714
vaginal, 642
- Granuloma inguinal, 705-706, 705f
achados clínicos no, 705
complicações de, 705
patogênese de, 705
prevenção de, 705
prognóstico, 706
tratamento de, 705-706
- Grávida, 141
- Gravidez, 141-153
abortamento. *Ver* Abortamento;
Abortamento induzido;
Abortamento espontâneo
achados clínicos na, 142-143
achados clínicos na, 406
achados clínicos, 260
adolescente, 608
alto risco, 223-233, 224q
amenorreia como sintoma na, 142
análise do segmento ST, 232-233
avaliação cardiovascular durante, 466-468
aconselhamento pré-concepcional, 466-467, 466q, 467q
testes diagnósticos na, 467-468
avaliação da anormal, 215q
avaliação fetal na. *Ver* Feto, avaliação do, na gravidez de alto risco
calculadora, 144
cálculo da idade gestacional e, 144
calendário, 144
câncer de mama durante, 128
carcinoma cervical durante, 827
cardiovascular, 163-165
coagulação intravascular disseminada na, 404
cateterização da artéria pulmonar durante, 388-393
complicações da, 392-393, 392q
parâmetros hemodinâmicos disponíveis com, 390-392, 391f
técnica de inserção para, 388, 389f, 390f, 390q
choque na, 393-399
hipovolêmico, 393-395
séptico, 395-399
coagulação intravascular disseminada na, 404-407
complicações da, 407
complicações tardias da, 250-266
cuidado crítico durante. *Ver* Intensivismo em obstetria
cuidado pré-concepcional e, 223
cuidado pré-natal para, 224-227
cuidado pré-natal e. *Ver* Cuidado pré-natal
dermatoses. *Ver* dermatoses, na gravidez
detecção de trabalho de parto pré-termo na, 228
diabetes melito na. *Ver* Diabetes melito; Diabetes melito gestacional; Diabetes melito pré-gestacional
diagnóstico de, 143-144
diagnóstico diferencial da, 406-407
diagnóstico diferencial do, 260
diagnóstico pré-natal na. *Ver* Diagnóstico pré-natal
distúrbios adrenais, 527-530
doença de Addison, 528
feocromocitoma, 529-530
hiperplasia adrenal congênita, 528-529
insuficiência adrenal, 528
síndrome de Cushing, 527-528
distúrbios autoimunes na, 540-542
artrite reumatoide, 540
esclerodermia, 542
lúpus eritematoso sistêmico, 541-542
distúrbios cutâneos. *Ver* Distúrbios cutâneos, na gravidez
distúrbios da hipófise na, 530-532
acromegalia, 531
diabetes insípido, 532
prolactinoma, 530-531
síndrome de Sheehan, 531-532
distúrbios da tireoide na
hipertireoidismo transitório da hiperêmese gravídica, 521
hipertireoidismo, 519-521
hipotireoidismo, 522-523
hipotireoidismo congênito, 523-524
hipotireoidismo subclínico, 523
nódulo solitário, 525
tireoidite pós-parto, 524
distúrbios dermatológicos na, 501-508
distúrbios do trato renal e urinário na, 483-492
cálculos renais, 486-487
infecção do trato urinário, 483-486
insuficiência renal aguda, 487-489
insuficiência renal crônica, 489-492, 490q
distúrbios gastrintestinais. *Ver* Distúrbios gastrintestinais, na gravidez
distúrbios hematológicos na. *Ver* Distúrbios hematológicos, na gravidez
distúrbios neurológicos na. *Ver* Distúrbios neurológicos, na gravidez; Doenças neurológicas, na gravidez
distúrbios pulmonares na, 474-482
asma, 475-479
pneumonia aspirativa, 474-475
pneumonia, 479-480
tuberculose, 480-482
doença cardíaca na, 465, 466q
doença valvar cardíaca na, 468-470
doenças e distúrbios cirúrgicos na. *Ver* Doenças e distúrbios cirúrgicos na gravidez
ectópica. *Ver* Gravidez ectópica
elevação da temperatura corporal como sintoma na, 143
escalpo/estimulação vibroacústica estimulação no, 232
erupção polimórfica da, 505
exame anexial na, 147
exame de urina no, 226
exame físico no, 226
exposição teratogênica durante, 537
avaliação da, 247-249, 247q, 248q
fígado gorduroso da, agudo, 497-498
fisiologia materna durante, 163-171
frequência cardíaca fetal e, 232-233
gastrintestinal, 168-169
gestação grande para a idade gestacional prolongada e, 298
grande para a idade gestacional. *Ver* Gestação grande para a idade gestacional
gravidez prolongada, 260-261
hematológica, 169-170
herpes gestacional, 507-508
heterotópica, com a reprodução assistida, 924
hipertensão na. *Ver* Eclâmpsia; Hipertensão, na gravidez; Pré-eclâmpsia
hiperventilação na, 467
hirsutismo e, 906
impetigo herpetiforme, 506-507
incompatibilidades de grupo sanguíneo, 261-264
infecção pelo vírus herpes simples na, 626q, 627, 703
juvenil, 608
lesões cardíacas congênitas, 470-472.
Ver também Lesões cardíacas congênitas, na gravidez
luteoma da, 665, 906
manejo anteparto para, 227-228
manejo intraparto para, 231-233
máscara da, 143, 170, 501
metabolismo e, 170-171
modificações dos órgãos pélvicos na, 143
molar. *Ver* Doenças trofoblásticas gestacionais
monitoramento da frequência cardíaca fetal no, 231-232

morte fetal e
 movimento fetal como sinal na, 143
 mudanças cardiovasculares na, 465
 mudanças cutâneas na
 cloasmas, 143
 estrias, 143
 linha nigra, 143
 telangectasia aracniforme, 143
 mudanças fisiológicas, 501-502
 mudanças mamárias na
 desenvolvimento do tecido mamário secundário, 143
 ingurgitamento, 142
 mastodinia, 142
 secreção de colostro e, 142
 múltipla. *Ver* Gestação múltipla
 na gestação múltipla, 305, 306, 308
 nascido vivo e, 141
 natimorto, 264-266. *Ver também* Natimorto
 náusea e vômito como sintoma na, 142
 neoplasia intraepitelial cervical na, 817
 oximetria de pulso fetal no, 232
 pápulas e placas urticariformes pruriginosas da, 505
 patogênese da, 404-406, 405f
 patogênese, 260
 pele e, 170
 penfigoide gestacional, 507-508
 perda da, 144-145
 perda da. *Ver* Abortamento; Abortamento espontâneo
 período neonatal e, 142
 pós-termo, 260-261
 precoce, 144
 prevenção do, 260
 prognóstico da, 407
 pulmonar, 165-166
 rastreamento inicial no, 224-226
 rastreamento para diabetes na, 228
 rastreamento para estreptococo do grupo B, 228
 rastreamento para portadores, 227-228
 renal, 167-168
 período pré-natal e, 142
 prevenção da. *Ver* Contracepção; Contraceptivos orais
 psoríase pustulosa, 506-507
 risco precoce, 234-239
 ruptura prematura das membranas, 257-260
 sífilis, 708
 simples, distinção da gestação múltipla, 305
 síndrome do desconforto respiratório agudo na, 407-410
 achados clínicos na, 408-409
 diagnóstico diferencial da, 408-409
 patogênese da, 408
 tratamento da, 409-410
 tamanho uterino na, 143
 tardia, 144-145
 taxa de fertilidade e, 142
 taxa de nascimento e, 142
 taxas de mortalidade neonatal e, 142
 taxas de mortalidade neonatal e, 142
 taxas de mortalidade pré-natal e, 142

taxas de mortalidade pré-natais e, 142
 tecnologias de reprodução assistida e.
 Ver Tecnologias de reprodução assistida; Fertilização *in vitro*
 testes de gravidez para, 143-144
 testes de rastreamento no, 226
 trabalho de parto pré-termo. *Ver* trabalho de parto pré-termo
 tratamento da, 407
 tratamento, 261
 teste de soro materno na, 227
 teste genético na, 227-228
 término da. *Ver* Abortamento induzido
 tromboembolismo pulmonar na, 401-404
 achados clínicos do, 401-403
 diagnóstico diferencial do, 403
 patogênese do, 401
 prognóstico do, 404
 tratamento do, 403-404
 Gravidez abdominal, 242
 Gravidez cervical, 242
 Gravidez de alto risco. *Ver* Gravidez, de alto risco
 Gravidez ectópica, 242-247
 achados clínicos na, 243-245
 classificação e incidência de, 242f, 243
 com reprodução assistida, 924
 culdocentese na, 245
 D&C na, 245
 imagem na, 579-580, 580q
 imagem por ressonância magnética na, 245
 laparoscopia na, 245
 laparotomia na, 245
 momento de ruptura de, 243
 patogênese de, 242-243
 prevenção de, 243
 tratamento de, 245-247
 cirúrgico, 246-247
 clínico, 246
 emergência, 247
 laparoscópico, 776
 manejo expectante para, 245-246
 tubário, 243
 ultrassonografia na, 244-245
 Gravidez heterotópica, 243
 dispositivos intrauterinos e, 243
 fatores tubários e, 243
 tecnologias de reprodução assistida e, 243, 924
 Gravidez juvenil, 608
 Gravidez na cicatriz da cesariana, 242
 Gravidez ovariana, 242
 Gubernáculo, 16, 34, 42q, 50, 50f, 52

H

Hábitos, na tomada da história ginecológica, 556
 HAC. *Ver* Hiperplasia adrenal congênita
 hCC. *Ver* Corticotrofina coriônica humana
 hCG. *Ver* Gonadotrofina coriônica humana
 hCS (somatomamotrofina coriônica humana), 173
 Hemácias
 anemia e. *Ver* Anemia
 maternas, durante a gravidez, 169

Hemangiomas
 Capilares
 de vulva, 625
 na gravidez, 501
 no recém-nascido, 186
 placentário, restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
 Hemangiomas capilares
 de vulva, 625
 na gravidez, 501
 Hematócrito, na gravidez ectópica, 244
 Hematoma, no recém-nascido, 184-186
 Hematomas
 pós-operatórios, 767
 vulvares, 632
 Hematopoiese, materna, durante o período pós-parto, 194-195
 Hemodinâmica
 instabilidade de, na gravidez ectópica, 244
 materna, durante o período pós-parto, 195, 195f
 Hemograma completo, no aborto espontâneo, 237
 Hemorragia. *Ver também* Sangramento; Sangramento uterino; Sangramento vaginal
 anteparto, isoimunização de Rh após, 263
 cervical, tratamento de, 655
 com histerectomia, 791
 durante o parto, isoimunização de Rh associada com, 263
 intracraniana, na gravidez, 452-453
 intraparto, anestesia obstétrica e, 428
 intraventricular, em bebês prematuros, patologia e cuidado para, 378
 lesão intraoperatória causando, 762
 pós-parto. *Ver* Hemorragia pós-parto
 transplacentária, fetomaterna, durante versão cefálica externa, 320
 Hemorragia aguda, pós-operatória, 762-763
 Hemorragia intracraniana, na gravidez, 452-453
 Hemorragia intraventricular, em bebês pré-termo, patologia e cuidado para, 378
 Hemorragia pós-parto, 349-356
 complicações da, 350
 medidas para controle, 352-356
 agentes uterotônicos, 353
 compressão bimanual e massagem, 352
 curetagem, 352
 embolização radiográfica dos vasos pélvicos, 353
 exploração manual do útero, 352
 operatórias, 353-356
 para a hemorragia de pós-parto tardia, 356
 reposição de sangue, 356
 tamponamento uterina, 353
 patogênese da, 349-350
 atonía uterina, 349
 defeitos de coagulação, 350
 lacerações obstétricas, 349
 tecido placentário retido, 350
 período imediato de pós-parto e, 351
 persistente, avaliação da, 352-356

- precoce, 349
 prevenção da, 350
 prognóstico da, 356
 remoção manual da placenta e, 351
 reparo da laceração e, 351-352
 tardia, 349
 tardia, manejo da, 356
 tratamento da, 350-351
 parto e, 350
 preparação pré-parto e, 350
 separação placentária e, 350-351
- Hemorragia transplacentária fetomaterna, durante a versão cefálica externa, 320
- Hemorroida(s), na gravidez, 445
- Heparina
 de baixo peso molecular
 para tromboembolia venosa, 754-756
 para trombose venosa profunda, na gravidez, 551-552
 não fracionada, para tromboembolia venosa, 754-756
 para tratamento de embolia pulmonar, 403
 para trombose venosa profunda, 763
 profilática, para tromboembolia pulmonar, 403-404
- Heparina de baixo peso molecular, para a trombose da veia profunda, na gravidez, 552
- Hepatite A, na gravidez, 499
- Hepatite B
 infecções transmitidas pelo sangue, 715-717
 na gravidez, 499
 no recém-nascido
 patologia e cuidado para, 385
 profilaxia para, 189
- Hepatite C
 infecções transmitidas pelo sangue, 717-718
 na gravidez, 499-500
- Hepatite viral
 na gravidez, 499-500
 no recém-nascido
 patologia e cuidado para, 385
 profilaxia para, 188-1899
- HER2, no câncer de mama, 132
- Herança
 autossômica dominante, 67, 68q
 autossômica recessiva, 67, 68q
 dominante ligada ao X, 69, 69q
 leis de Mendel, 67-70
 aplicações de, 69
 herança poligênica e, 70
 tipos de herança e, 67-69
 poligênica, 70
 recessiva ligada ao X, 67-68, 69q
- Herança autossômica dominante, 67, 68q
- Herança autossômica recessiva, 67, 68q
- Herança poligênica, 70
- Hereditariedade ligada a X
 dominante, 69, 69q
 recessiva, 67, 69q
- Hermafroditismo
 diagnóstico diferencial de, 94, 95q
 feminino
 classificação, 92-93
 na hiperplasia adrenal congênita, 88-92.
 Ver também Hiperplasia adrenal congênita
 sem masculinização progressiva, 92-93
 masculino, 93-94, 93f
 classificação de, 93-94, 94f-95f
 tratamento de, 94-96
 verdadeiro, 85-86
 achados clínicos no, 85-86, 85f, 86f
 complementos de cromossomo sexual, 86
 tratamento de, 86
- Hermafroditismo masculino, 93-94, 93f
 classificação do, 93-94, 94f-95f
- Hérnia diafragmática congênita, nos recém-nascidos, patologia e cuidado para, 380
- Hérnia inguinal, vulvar, 632
- Hérnia(s), 17-18, 17f
 achados clínicos em, 626
 com laparoscopia, 778
 complicações de, 627
 definição, episódio de, 626q
 diafragmática, congênita, em recém-nascidos, patologia e cuidado para, 380
 diagnóstico de, 626-627
 diagnóstico diferencial de, 627, 627q
- Herpes genital, vulvar, 625-628, 625f
 inguinal, vulvar, 632
 patogênese de, 625-626
 prevenção de, 626
 prognóstico de, 628
 tratamento de, 627-628
- Herpes gestacional, 507-508
- Hibridização *in situ* fluorescência, 79-80
- Hidantoína, efeitos teratogênicos de, 537
- Hidradenite supurativa, vulvar, 635
- Hidralazina, para pré-eclâmpsia, 463
- Hidrocortisona, para hermafroditismo feminino, devido à hiperplasia adrenal congênita, 92
- Hidrossalpinges, na imagem de ultrassonografia, 579
- 17-Hidroxycorticosteroides, durante o período pós-parto, 199
- Hidróxido de potássio, para testar infecções vaginais, 565
- Hidroxizina, uso obstétrico de, 417
- Hímen, 23f, 58, 59-60, 65f
 anomalias congênicas de, 60, 589
 exame de, 561, 561f
 imperfurado, 59-60, 589, 589f
 amenorreia e, 893
- Hímen imperfurado, 60, 589, 589f
 amenorreia e, 893
- Hiperbilirrubinemia, em recém-nascidos, patologia e cuidado para, 382-383, 383f, 384f
- Hiperêmese da gravidez, 142, 493-494
- Hipertireoidismo transitório de, 521
- Hiperglicemia
 efeitos fetais de, 510-511
 grave, 514-515
 contracepção, 515
 cuidado pós-parto, 515
 manejo intraparto, 514-515
- Hipermenorreia, 615
- Hiperparatireoidismo, na gravidez, 525-526
 achados clínicos no, 526
 complicações de, 526
 diagnóstico diferencial de, 526
 patogênese de, 525-526
 prognóstico de, 526
 tratamento de, 526
- Hiperpigmentação
 de pele, no recém-nascido, 186
 materna, durante a gravidez, 143, 170, 501
- Hiperplasia adrenal congênita (HAC), 62
 hermafroditismo feminino devido a, com virilização progressiva, 88-92
 anomalias de desenvolvimento do tubérculo genital e derivados do seio urogenital, 90-91
 considerações gerais em, 88-90, 88f-90f
 diagnóstico de, 92
 histologia adrenal em, 90, 90f
 histologia ovariana em, 90
 mudanças hormonais em, 91, 91f
 patogênese de, 91
 tratamento de, 92
- hirsutismo e, 906
- na gravidez, 528-529
 achados clínicos na, 529
 complicações de, 529
 patogênese de, 528-529
 tratamento de, 529
- Hiperplasia da célula escamosa, vulvar, 624
 achados clínicos na, 624
 achados histopatológicos da, 624
 diagnóstico diferencial na, 624
 tratamento da, 624
- Hiperplasia do estroma, hirsutismo e, 905-906
- Hiperplasia endometrial, 833-834
 com atipia, 833-834
 sem atipia, 833
- Hiperplasia labial, 62
- Hiperprolactinemia, 116-117, 605
 amenorreia associada com, diagnóstico de, 894, 897q
 disfunção ovulatória associada com, 887
 hirsutismo e, 906
 imagem da glândula hipofisária e, 580
- Hipersensibilidade, a fármacos antimicrobianos, 734
- Hipertecose, 664, 664f
- Hipertecose do estroma, hirsutismo e, 905
- Hipertensão
 na gravidez, 454-464
 anestesia obstétrica com, 429
 classificação de, 455q
 crônica, 454-458
 achados clínicos, 455-456
 avaliação fetal na, 457-458
 complicações, 456
 diagnóstico diferencial, 456
 grave, tratamento de, 456-457
 leve, manejo de, 457f
 leve, tratamento de, 456

- patogênese, 455
- prognóstico de, 458
- terapia anti-hipertensiva na, 457
- tratamento, 456-458
- gestacional, 458-459
- pré-eclâmpsia e. *Ver* Pré-eclâmpsia
- vasoespasma por, 533-534
- pulmonar persistente, em recém-nascidos, 379-380
- restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
- Hipertensão materna, descolamento da placenta e, 311
- Hipertensão pulmonar persistente, 379-380
- Hipertireoidismo
 - na gravidez, 519-521
 - achados clínicos, 520
 - complicações de, 520
 - hipertireoidismo transitório de hiperêmese da gravidez, 521
 - achados clínicos em, 521
 - diagnóstico diferencial de, 521
 - patogênese de, 521
 - prognóstico de, 521
 - tratamento de, 521
 - patogênese de, 520
 - prognóstico de, 521
 - tratamento de, 520-521
- pré-operatório, 758
- achados clínicos, 758
- complicações de, 758
- tratamento de, 758
- Hipertricrose, 903
- Hipertrofia clitoriana, 65-66
- Hipertrofia labial, 62
- Hiperventilação, na gravidez, 467
- Hipnose, para trabalho de parto e parto, 414
- Hipnóticos, uso obstétrico de, 416
- Hipocondrio, 1, 2f
- Hipogonadismo
 - hipergonadotrófico, 891
 - secundário (hipogonadotrófico), 886, 891
- Hipogonadismo hipergonadotrófico, 891
- Hipogonadismo hipogonadotrófico, 886, 891
- Hipomenorreia, 615
- Hipoparatireoidismo, na gravidez, 526-527
- achados clínicos em, 527
- complicações de, 527
- patogênese de, 526-527
- prognóstico de, 527
- tratamento de, 527
- Hipoplasia labial, 62
- Hipoplasia uterina, 54
- Hipoplasia vaginal, 59
- Hiporregulação, 112
- Hipótese de eliminação logarítmica, 871
- Hipotireoidismo
 - amenorreia associada com, 894
 - indução de ovulação em, 898
 - disfunção ovulatória associada com, 887
 - na gravidez, 522-523
 - achados clínicos em, 522
 - complicações de, 522
 - patogênese de, 522
 - tratamento de, 522-523
- pré-operatório, 758
- achados clínicos em, 758
- tratamento de, 758
- Hipotireoidismo congênito
 - na gravidez, 524
 - achados clínicos no, 524
 - complicações de, 524
 - patogênese de, 524
 - prognóstico de, 524
 - tratamento de, 524
- Hipotireoidismo subclínico
 - na gravidez, 523
 - achados clínicos na, 523
 - complicações da, 523
 - patogênese da, 523
 - tratamento da, 523
- Hipoxemia, materna, restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
- Hirsutismo, 900-910
- acompanhamento de, 910
- definição de, 902-903
- diagnóstico diferencial de, 903q, 904-907, 905f
- diagnóstico e achados clínicos no, 903-904
- achados laboratoriais, 904
- disfunção psicológica, 904
- estudos de imagem, 904
- sinais e sintomas, 903
- distúrbios adrenais no, 906
- fisiologia de androgênio e, 901-902
- ação e, 902
- circulação e, 902
- produção e, 901-902
- idiopático, 906-907
- patogênese de, 900-903
- prevenção de, 903
- prognóstico, 910
- tratamento de, 907-910, 907q, 908q
- cirúrgico, 910
- clínico, 907-909
- mecânico, 909-910
- mudanças de estilo de vida, 907
- Histerectomia, 783-791
- abdominal, 787-789
- cesariana, 348
- complicações de, 790-791
- cuidado pré-operatório para, 783-786, 790
- avaliação da pelve e, 785
- preparação do intestino, 785
- produtos do sangue e, 786
- profilaxia com antibiótico e, 785
- extrafascial, para câncer cervical, 826
- indicações para, 783, 785q
- infecções pélvicas após, 726
- informação consentida e, 786
- laparoscópica, 776, 790
- para aborto induzido, 947
- para hemorragia pós-parto, 355-356
- profilaxia de tromboembolia e, 785-786
- quimioprofilaxia para, 751
- radical
 - para câncer cervical, 823-824, 824q, 827, 828
 - para carcinoma endometrial, 840
- simples
 - câncer cervical incidentalmente diagnosticado após, 827-828
 - para carcinoma endometrial, 839
- supracervical, 789
- técnica para, 786-790
- anatomia pélvica e, 786
- anexos e, 786
- cirurgia prévia e, 786-787
- distúrbios médicos e, 786
- distúrbios urológicos e, 786
- para histerectomia abdominal, 787-789
- para histerectomia laparoscópica, 790
- para histerectomia supracervical, 789
- para histerectomia vaginal, 789-790
- prolapso de órgãos pélvicos, 786
- tamanho uterino e, 786
- trato gastrointestinal e, 786
- testes para detectar câncer oculto e, 783-785
- vaginal, 789-790
- Histerectomia abdominal, 787-789
- Histerectomia laparoscópica, 790
- Histerectomia na cesariana, 348
- Histerectomia supracervical, 789
- Histerectomia vaginal, 789-790
- Histerografia, na avaliação ginecológica, 569-570
- Histeroscopia, 771-773
- colocação de microinserção, 779, 783f
- complicações de, 772-773
- indicações e contraindicações para, 772q
- na avaliação ginecológica, 569
- no carcinoma endometrial, 837
- no sangramento uterino anormal, 616, 617f
- prognóstico e, 773, 774q
- técnica para, 771-772
- Histerossalpingografia (HSG), 574, 578-579
- corante com base de água *versus* óleo para, 884, 884q
- na infertilidade por fator feminino, 884, 884q
- na tuberculose pélvica, 729
- Histerossonografia
 - na avaliação ginecológica, 571
 - na infusão de solução salina, 576
 - no fator de infertilidade feminina, 884
 - no sangramento uterino anormal, 616
- Histerossonografia de infusão salina (SIS), 576
- Histerotomia, para aborto induzido, 946-947
- Histiocitomas fibrosos, vulvares, 799
- História cirúrgica
 - materna, no cuidado pré-natal, 146
 - na amamnese ginecológica, 556-557
- História familiar
 - materna, no cuidado pré-natal, 146
 - na tomada da história ginecológica, 557
 - riscos de gravidez associados com, 224
- História ginecológica, 557
- História intraparto, importância de, 182-183
- História médica
 - materna, no cuidado pré-natal, 146
 - na tomada da história ginecológica, 556
 - riscos da gravidez associados com, 224, 224q
- História obstétrica, materna, no cuidado pré-natal, 146

- História obstétrica, passada, riscos da gravidez associada com, 225-226
- História pré-natal, importância da, 182-183
- História social
- materna, no cuidado pré-natal, 146
 - na anamnese ginecológica, 557
- HIV. *Ver* Infecção por vírus da imunodeficiência humana
- Homens com duplo-X, 87
- Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
- materno, durante o período pós-parto, 199
 - na hiperplasia adrenal congênita, virilizante, 91
 - teste de estimulação, 758-759
- Hormônio antidiurético, deficiência de, na gravidez, 532
- Hormônio antimülleriano, 46, 47
- Hormônio da paratireoide (PTH)
- para a osteoporose, 959
 - remodelagem óssea e, 957
- Hormônio folículo-estimulante (FSH)
- amenorreia e, 890
 - durante o período pós-parto, 196-198, 197f
 - estrogênios e, 105
 - função ovariana e, 112-113, 115f
 - metabolismo de, mudanças associadas com menopausa, 952-953
 - no estado de pré-menopausa, 949
- Hormônio liberador de corticotrofina (CRH), materno, durante o período pós-parto, 199
- Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)
- Agonistas
 - para endometriose, 918
 - para hirsutismo, 908 - amenorreia e
 - defeitos de produção de pulso de GnRH e, 890
 - defeitos de transporte de GnRH e, 890
 - deficiência congênita de, 890 - dependente de puberdade precoce em, 601, 603
 - função ovariana e, 112-113, 115f
 - independente de puberdade precoce em, 601-603
 - para síndrome pré-menstrual, 613
 - puberdade e, 97-98
- Hormônio liberador de tireotrofina (TRH), secreção de prolactina e, 116, 118q
- Hormônio luteinizante (LH)
- amenorreia e, 891
 - durante o período de pós-parto, 196-198, 197f
 - estrogênios e, 106
 - fogachos e, 117
 - função ovariana e, 112-115, 115f
 - metabolismo dos, mudanças associadas com a menopausa, 952
 - ovulação e, 104, 105f
- Hormônio(s). *Ver também* verbetes
- Endócrino; hormônios e glândulas específicos
 - hipofisário, 111, 112f. *Ver também*
 - Hormônio adrenocorticotrófico;
 - Hormônio folículo-estimulante;
 - Prolactina
 - hipotalâmico, 112, 113f, 114f
 - materno, durante o período pós-parto, 196-199, 197f
 - ovariano, 104-110. *Ver também*
 - Estrogênio(s); Progesterona
- Hormônios bioidênticos (BHT), para fogachos, 956
- Hormônios da hipófise, 111, 112f. *Ver também*
 - hormônio adrenocorticotrófico;
 - Hormônio folículo-estimulante;
 - hormônio luteinizante; Prolactina
- Hormônios hipotalâmicos, 112, 113f, 114f
- HPV. *Ver* Infecção por papilomavírus humano
- HSG. *Ver* Histerossalpingografia
- HSV. *Ver* Infecções por vírus do herpes simples
- Hyperreactio luteinalis* e hirsutismo, 906
- I**
- Ibandronato, para osteoporose, 958
- Ibuprofeno, para dismenorreia, 614
- ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoide), 885, 887, 922
- Icterícia, no recém-nascido, 184
- Idade. *Ver também* grupos etários específicos
- gestacional, 141
 - determinação de, 144
 - parâmetros clínicos de, 144
 - trabalho de parto pré-termo e, 251 - materna, riscos da gravidez associados com, 224
- Idade de desenvolvimento, 141
- Idade fetal, 141
- Idade gestacional, 141
- avaliação por ultrassonografia para, 219
 - trabalho de parto pré-termo e, 251
- ILA (índice de líquido amniótico), 218
- Íleo, pós-operatório, 764
- Ílio, 9
- Imagem, 574-581
- da cérvix, 575-576, 577q
 - da glândula hipofisária, 580
 - das tubas uterinas, 578-579
 - do endométrio, 576-577, 578f
 - do peritônio, 580
 - do útero, 575-576, 577q
 - dos ovários, 577-578, 579f, 580q
 - na gravidez ectópica, 579-580, 580q
 - no câncer de mama, 129
 - relato de caso de, 574
- Imagem por ressonância magnética (RM)
- de microadenomas, 580
 - do peritônio, 580
 - na avaliação ginecológica, 570-571
 - na doença inflamatória pélvica, 722
 - na gravidez ectópica, 245
 - na incontinência urinária, 679
 - na listeria, 288
 - na obstetrícia, 221
 - no prolapso do órgão pélvico, 691-692
 - pélvica, 575, 576f, 577q
- Imipenem, 742-743
- Impetigo
- herpetiforme, na gravidez, 506-507
 - vulvar, 634
- Implantes, para contracepção, 939
- Implantes de mama, amamentação e, 210
- Impressão genômica, 70
- Imunizações, maternas
- durante a gravidez, 151
 - durante o período pós-parto, 202-204
- Imunoglobulina RHO (D)
- administração pós-parto da, 202-203, 263
 - após a gravidez ectópica, 246
- Incesto, 974
- Incisão abdominal de Cherney, 4
- Incisão abdominal de McBurney, 3, 5f
- Incisão abdominal inferior, 5f
- Incisão abdominal média, 5f
- Incisão abdominal transversa baixa, 3-4
- Incisão de Davis, 5f
- Incisão de Pfannenstiel, 3-4, 5f
- para a cesariana, 343
- Incisão de Rockey, 5f
- Incisão do reto médio direita, 5f
- Incisão em linha média, 5f
- Incisão inguinal bilateral, 5f
- Incisão inguinal oblíqua, 5f
- Incisão inguinal unilateral, 5f
- Incisão no quadrante inferior direito, 5f
- Incisão paramediana direita, 5f
- Incisão pararretal direita, 5f
- Incisão transversa, para a cesariana, 343
- Incisão umbilical transversa, 5f
- Incisão uterina
- fechamento da, 343
 - para a cesariana, 343
- Incisões
- abdominais, 3-4, 5f
 - para cesariana, 343
- Incisões de Dührssen, para parto pélvico, 324
- Incompatibilidade ABO, riscos na gravidez associados com, 226
- Incompatibilidades de grupos sanguíneos, 261-264. *Ver também* Aloimunização Rh
- Incontinência urinária
- achados clínicos, 675-679, 675q
 - cistoureterosopia na, 678
 - definição da, 674, 674q, 675q
 - desvio, 686
 - diagnóstico diferencial, 674q
 - diário de evacuação e, 676, 677f
 - divertículo e, 686
 - estresse, 679-683
 - definição de, 675q
 - manejo cirúrgico do, 680-682, 680q
 - tratamento não cirúrgico do, 679-680, 679q - estudos urodinâmicos na, 678, 678q, 679q
 - exame de urina na, 676
 - exame físico na, 676-677
 - exame neurológico na, 677-678
 - fluxo excessivo, 685-686
 - achados clínicos, 685
 - causas do, 685q
 - patogênese, 685, 685q
 - tratamento do, 685-686 - funcional, 686
 - história na, 676q
 - manejo não cirúrgico, 679q

- mista, 684-685
 definição de, 675q
 tratamento da, 685
- patogênese da, 674-675
- prevenção da, 675
- questionários da paciente na, 675-676
- teste urinário de esforço por tosse para, 676
- testes de imagem na, 679
- transitória, 686
- urgência. *Ver* Incontinência urinária
- Incontinência urinária de urgência, 682-685
 achados clínicos, 683
 definição de, 675q, 684
 patogênese, 682-683
 predominância de, 684
 tratamento da, 683-685, 684q
 comportamental, 683
 farmacológico, 683, 684q
 neuromodulação sacral, 684
- Incontinência urinária funcional, 686
- Incontinência urinária mista, 685
 definição de, 675q
 tratamento da, 685
- Incontinência urinária por estresse, 679-682
 definição de, 675q, 679
 manejo cirúrgico da, 680-682, 680q
 tratamento da, 679-682
 tratamento não cirúrgico de, 679-680, 679q
- Incontinência urinária por regurgitação, 685-686
 achados clínicos, 685
 causas da, 685q
 patogênese, 685, 685q
 tratamento, 685
- Incontinência urinária transitória, 686
- Índice de líquido amniótico (ILA), 218
- Índice de maturação, 954
- Indometacina, para trabalho de parto
 pré-termo, 254, 254q, 255
- Infarto placentário, 176
 restrição de crescimento intrauterino e, 293
- Infarto pulmonar, com cateterização da artéria pulmonar, 393
- Infecção(ões). *Ver também* infecções específicas
 aborto recorrente devido a, 241
 associada a aborto, 727-728
 bacteriana, 564-565
 cervical. *Ver* Cervicite
 com cateterização da artéria pulmonar, 393
 com histerectomia, 791
 congênita, restrição de crescimento intrauterino devido a, 291q, 292
 durante a gravidez, 148-149
 em recém-nascidos, patologia e cuidado para, 383-385
 ferida, 767
 achados clínicos em, 365
 após cesariana, 365
 patogênese de, 365
 prevenção de, 365
 profilaxia com antibiótico para, 365
 tratamento de, 365
 fetal, congênita, 267-289. *Ver também* Infecções fetais, congênicas
 materna, aborto espontâneo e, 235
- micótica, vulvar, 634
 celulite causada por, 634
 dermatite fúngica, 634, 634f
 pélvica, 726-727
- pós-operatória, 767-768
- puerperal, 359-367
 avaliação geral de, 360
 considerações gerais, 359
 de episiotomia, 366
 de ferida de cesariana, 365
 endometrite, 361-363
 etiologia de, 360
 incidência de, 359
 mastite, 366-367
 morbidade e mortalidade com, 359-360
 patogênese de, 360, 360q
 pneumonia, 364-365
 trato urinário, 363-364
- transmitida pelo sangue, 715-721
 hepatite B, 715-717
 hepatite C, 717-718
 HIV, 718-721
- urinária. *Ver* infecções do trato urinário
- vaginal, testes para, 564-565
- viral. *Ver* Infecções virais; infecções específicas
- Infecção por *Actinomyces israelii*, doença inflamatória pélvica devido à, 723
- Infecção por *Bacteroides*, endometrite devido a, 362
- Infecção por citomegalovírus, 281-284
 achados clínicos na, 282-283
 complicações de, 283-284
 diagnóstico diferencial de, 283
 manifestações clínicas, 282q
 patogênese de, 281-282
 prevenção de, 282
 prognóstico, 284
 restrição de crescimento intrauterino devido a, 292
 tratamento de, 284
- Infecção por *Clostridium difficile*, diarreia devido a, pós-operatória, 765
- Infecção por *Clostridium perfringens*, endometrite devido a, 363
- Infecção por *Helicobacter pylori*, doença de úlcera péptica devido a, na gravidez, 442, 494
- Infecção por papilomavírus humano (HPV)
 câncer cervical e, 808, 819
 cervical, 652
 neoplasia intraepitelial vulvar e, 793
 teste para, 567, 809, 811
 vacinas para, 609-610, 808-809
 vaginal, 629f, 630q, 644
- Infecção por parvovírus, 267-270
 achados clínicos na, 267-268, 269q
 complicações de, 270
 diagnóstico diferencial de, 268, 270
 manifestações clínicas, 268q
 patogênese da, 267
 prevenção da, 267
 prognóstico, 270
 testes sorológicos, 268q
 tratamento da, 270
- Infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV)
 em crianças na pré-menarca, 597
 em recém-nascidos, patologia e cuidado para, 385
 gravidez e, 720
 infecção por HSV e, 703
 materna
 como contraindicação à amamentação, 209
 durante a gravidez, 148
 neoplasia intraepitelial cervical e, 817
 prevenção de
 preservativo feminino para, 930
 preservativo masculino para, 929
 sífilis coexistindo com, tratamento de, 710
 teste para, 567
 após estupro, 976
 transmitida pelo sangue, 718-721
- Infecção por vírus varicela-zóster, 271-273
 achados clínicos na, 271-272
 complicações da, 272
 diagnóstico diferencial da, 272
 manifestações clínicas, 272q
 patogênese da, 271
 prevenção da, 271
 prognóstico da, 273
 tratamento da, 272-273, 273f
- Infecções da ferida, 767
 após a cesariana, 365
 achados clínicos na, 365
 patogênese da, 635
 prevenção da, 365
 profilaxia com antibiótico para, 365
 tratamento da, 365
- Infecções do trato urinário (ITU), 748-749, 766
 fluoroquinolonas para, 744
 na gravidez, 483-484
 bacteriúria assintomática, 483-484
 cistite aguda, 484
 pielonefrite aguda, 484-486, 486q
 pós-operatórias, 766
 puerperal, 363-364
 achados clínicos da, 364
 patogênese da, 364
 tratamento da, 364
- Infecções fetais, congênicas, 267-289
 infecção por parvovírus, 267-270
 infecção por vírus da varicela-zóster, 271-273
 listéria, 287-289
 rubéola, 274-276
 sífilis, 276-281
 toxoplasmose, 284-286
- Infecções fúngicas, vulvar, 634
- Infecções intra-abdominais, fluoroquinolonas para, 744
- Infecções parasíticas, vaginais, 645
- Infecções pélvicas, 721-731. *Ver também* infecções específicas
 abortamento associado, 727-728
 abscessos das
 pós-operatórios, 767
 tubo-ovariano, 723-725
 doença inflamatória pélvica, 721-723

- endometriometrite pós-parto, 725
 pós-operatório, 726-727
 síndrome do choque tóxico, 729-731
 tuberculose, 728-729, 729f
- Infecções por clamídia, 714-715
 achados clínicos em, 714-715
 cervical, 652
 detecção de, 654
 tratamento de, 655
 complicações de, 715
 conjuntivite devido a, em recém-nascidos, 385
 diagnóstico diferencial de, 715
 durante a gravidez, 148
 endometrite devido a, 363
 patogênese de, 714
 prevenção de, 714
 prognóstico, 715
 teste para, 567
 tratamento de, 715
 vaginal, 642-643
- Infecções por *Entamoeba histolytica*, vaginal, 645
- Infecções por *Escherichia coli*, endometrite devido a, 362
- Infecções por *Gardnerella vaginalis*, causando endometrite, 362
- Infecções por *Listeria monocytogenes* (*Listeria*), 287-289
 achados clínicos na, 288
 complicações da, 288-289
 diagnóstico diferencial da, 288
 patogênese da, 287-288
 prevenção da, 288
 prognóstico, 289
 restrição de crescimento intrauterino devido a, 292
 tratamento da, 289
- Infecções por micoplasma
 endometrite devido a, 363
M. hominis, vaginal, 643
- Infecções por *Staphylococcus aureus*
 endometrite devido a, 362
 síndrome de choque tóxico devido a.
 Ver Síndrome do choque tóxico
- Infecções por *Staphylococcus epidermidis*, endometrite devido a, 362
- Infecções por *Ureaplasma*
 endometrite devido a, 363
U. urealyticum, vaginal, 643
- Infecções por vírus do herpes simples (HSV), 701-703
 achados clínicos em, 702
 cervical, 652
 complicações de, 702
 diagnóstico diferencial de, 702
 durante a gravidez, 148
 genital, 625-628, 625f
 em neonatos, 627
 na gravidez, 626q, 627
 HIV e, 703
 patogênese de, 701
 prevenção de, 701-702
 prognóstico, 703
 teste para, 567, 568
 tratamento de, 702-703
 vaginal, 644
- Infecções pós-operatórias, pélvicas, 726-727
 achados clínicos nas, 726
 complicações das, 727
 diagnóstico diferencial das, 726
 patogênese das, 726
 prevenção das, 726
 prognóstico das, 727
 tratamento das, 727
- Infecções vaginais
 bacterianas, 710-711
 durante a gravidez, 149
 papilomavírus humano, 629f
 testes para, 564-565
- Infecções virais. *Ver também* infecções específicas
 nos recém-nascidos, patologia e cuidado para, 385
 vaginais, 644-645
 herpesvírus, 644
 papilomavírus humano, 629f, 630q, 644
- Infertilidade, 879-888
 causas de, 881q
 com infecções cervicais, tratamento de, 656
 definição de, 879
 diagnóstico e achados clínicos de, 880-885, 881q
 avaliação de fatores femininos para, 883-885
 avaliação de fatores masculinos para, 880, 882-883
 avaliação de nova paciente e, 880, 882q
 fatores combinados e, 885
 infertilidade inexplicada e, 885
 feminina, tratamento laparoscópico de, 776
 inexplicada, tratamento de, 887
 patogênese, 879-880
 peso e, 880
 prevenção de, 880
 primária, 879
 prognóstico de, 888
 secundária, 879
 tabagismo e, 880
 tratamento de, 885-887
 para infertilidade por fator feminino, 886-887
 para infertilidade por fator masculino, 885-886
- Infertilidade por fator feminino
 diagnóstico e achados clínicos de, 880-885
 fator cervical e, 887
 fator ovulatório e, 886-887
 fator pélvico e, 887, 884q
 tratamento de, 886-887
- Infestações, vulva, 633-634
 enterobíase, 634
 pediculose pubiana, 633
 sarna, 633
- Infundíbulo, das trompas de Falópio, 35
- Ingestão de álcool, materna, durante a gravidez, 151
 restrição de crescimento intrauterino associado com, 293
- Inibidores da aromatase, para endometriose, 918
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina
 efeitos fetotóxicos potenciais, 248q
 para hipertensão crônica, durante a gravidez, 457
- Inibidores da prostaglandina sintase, para o trabalho de parto pré-termo, 254-255
- Inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSs), para fogachos, 955
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)
 efeitos fetotóxicos potenciais, 248q
 para fogachos, 955
- Inibinas, 110-111, 111f
 na pré-menopausa, 949
- Injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), 885, 887, 922
- Injeções hormonais, de longa ação, para contracepção, 938-939
- Injeções periuretrais, para a incontinência urinária de esforço, 681
- Injeções transuretrais, para a incontinência urinária por estresse, 681
- Inseminação intrauterina, 885
- Inserção velamentosa, do cordão umbilical, 178
 restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
- Inserções, 74
- Inserções tendíneas, 7f
- Insuficiência adrenal/adrenocortical
 na gravidez, 528
 achados clínicos na, 528
 patogênese da, 528
 tratamento da, 528
 pré-operatória, 758-759
 patogênese da, 758
 tratamento da, 758-759
- Insuficiência cervical
 aborto espontâneo e, 235
 recorrente, perda de gravidez e, 240
- Insuficiência gonadal, 605-606, 606f
- Insuficiência ovariana precoce, 950
- Insuficiência renal, na gravidez, aguda, 487-489
- Intensivismo em obstetrícia, 388-411
 cateterização de artéria pulmonar em, 388-393
 complicações de, 392-393, 392q
 parâmetros hemodinâmicos disponíveis com, 390-392, 391f
 técnica de inserção para, 388, 389f, 390f, 390q
 choque e, 393-399
 hipovolêmico, 392q, 393-395
 séptico, 395-399
 embolia de líquido amniótico e, 399-401
 achados clínicos de, 400
 diagnóstico diferencial de, 400
 patogênese de, 399-400
 prognóstico de, 401
 tratamento de, 400-401
 monitoração não invasiva em, 393
 tromboembolia pulmonar e, 401-404
- Interação de fótons. *Ver também* radioterapia com matéria, 870-871
 com tecido, 871

Intercurso. *Ver* Relação sexual
 International Society for the Study of
 Vulvovaginal Disease (ISSVD), 620
 Intertrigo, 633
 Intestino anterior, 45f
 Intestino delgado, 3f
 Intestino grosso. *Ver* verbetes Colo; Intestinal
 Intestino posterior, 45f
 Intestino primitivo, 40
 Inversão uterina, 358-359
 achados clínicos da, 358
 complicações da, 358
 diagnóstico diferencial da, 358
 patogênese da, 358
 prevenção da, 358
 prognóstico da, 358
 tratamento da, 358-359
 reposicionamento cirúrgico do útero
 como, 359
 reposicionamento manual do útero
 como, 358-359, 359f
 Inversões, 74
 pericêntrica, 74
 Inversões pericêntricas, 74
 IRSN (inibidores da recaptção de serotonina
 e noriepinefrina), para fogachos,
 955
 Isocromossomos, 74
 Isoflurano, uso obstétrico de, 418
 Isoniazida, para tuberculose, na gravidez,
 481-482
 Isoproterenol
 para asma, na gravidez, 477
 para choque séptico, durante a gravidez,
 397-399, 398q
 Isotretinoína, efeitos fetotóxicos potenciais,
 248q
 Ísquio, 9, 11
 ISRS. *Ver* Inibidores seletivos da recaptção de
 serotonina
 ISSVD (International Society for the Study of
 Vulvovaginal Disease), 620
 Istmo, das tubas uterinas, 35
 Itraconazol, para candidíase vulvovaginal, 639
 ITU. *Ver* Infecções do trato urinário

J

Junção vesicouretral, 30

K

Ketamina, uso obstétrico de, 418

L

Labetalol
 para hipertensão crônica, durante a
 gravidez, 457
 para pré-eclâmpsia, 463
 Lábios, anomalias congênicas de, 588, 588f
 Lábios maiores, 22-24, 65f
 anatomia de, 22-23, 23f
 anomalias congênicas dos, 62, 65
 artérias dos, 23
 embriologia dos, 62, 65
 estruturas profundas dos, 23
 linfáticos, 24
 nervos dos, 24

terminações nervosas nos, 25q
 veias dos, 23-24
 Lacerações
 cervical, 649-650
 de bexiga, intraoperatória, 760
 obstétrica
 hemorragia pós-parto associada com,
 349-350
 reparo de, 351-352
 Lactação, 206-213. *Ver também* Amamentação
 câncer de mama durante, 128
 distúrbios de, 211, 212
 aumento, 212
 galactoceles, 212
 mamilos doloridos, 211-212
 mastite, 212
 fisiologia de, 206-207, 207q
 inibição e supressão de, 212
 produção de leite e, 211
 síntese de leite humano e, 207-208
 Lactogênio placentário, 173
 Lacuna muscular, 16
 Lacuna vascular, 16
 Lamicel, 161
 Laparoscopia, 773-778
 anestesia para, 775
 com cromotubagem, na infertilidade por
 fator feminino, 885
 complicações de, 777-778
 contraindicações para, 775
 cuidado pós-cirúrgico para, 777
 de peritônio, 580
 diagnóstico, 722, 774
 indicações para, 774-775
 na gravidez ectópica, 245
 na gravidez, 437
 para avaliação, 774
 preparação para, 775
 técnica para, 775-777
 terapêutica, 774-775
 Laparotomia, na gravidez ectópica, 245
 Laser de dióxido de carbono, 572
 para neoplasia intraepitelial cervical, 814
 L-Dopa, secreção de prolactina e, 116, 118q
 LEEP. *Ver* Cirurgia com Alça de Alta
 Frequência
 Lei de Fick, 415
 Lei do quadrado inverso, 874
 Leiomiomas
 cervical, 660, 660f
 achados clínicos na, 660
 prognóstico da, 660
 tratamento da, 660
 uterinos
 detecção dos, 575
 na gravidez, 448
 achados clínicos nos, 448
 complicações dos, 448
 tratamento dos, 448
 Leiomiomas cervicais, 660, 660f
 achados clínicos em, 660
 prognóstico de, 660
 tratamento de, 660
 Leiomiossarcomas
 uterinos, 842, 843-844
 vulvares, 799

Leis de Mendel de hereditariedade, 67-70
 aplicações das, 69-70
 hereditariedade poligênica e, 70
 tipos de hereditariedade e, 67
 Leite humano. *Ver também* Amamentação;
 Lactação
 produção de, 211
 significância imunológica de, 208-209
 síntese de, 207-208
 Lentigo, vulvar, 624-625
 Leptina, puberdade e, 98
 LES (lúpus eritematoso sistêmico), 541-542
 Lesão de nascimento, com parto pélvico, 319
 Lesão de plexo braquial, 299
 Lesão intestinal
 com histerectomia, 791
 com laparoscopia, 777
 Lesão neurológica, cirúrgica, 762
 Lesões anogenitais, causadas por abuso, em
 crianças na pré-menarca, 597
 Lesões cardíacas congênicas, na gravidez,
 470-472
 coarctação da aorta e, 471
 defeito septal atrial, 471
 defeito septal ventricular e, 471
 persistência do canal arterial e, 471
 síndrome de Eisenmenger e, 471
 síndrome de Marfan e, 472
 tetralogia de Fallot e, 472
 Lesões genitais, em crianças na pré-menarca,
 596-598
 Lesões vasculares
 cirúrgicas, 761-762
 dos vasos principais, 761-762
 hemorragia e, 762
 com laparoscopia, 777
 Lesões vulvares. *Ver* Doenças sexualmente
 transmissíveis, com lesões vulvares
 e úlceras genitais
 Letrozol, para a indução da ovulação, 886
 Leucemia
 linfocítica aguda, 550
 linfocítica crônica, 550
 manifestações vulvares da, 632
 mieloide aguda, 550
 mieloide crônica, 550
 na gravidez, 451, 550
 achados clínicos na, 451
 tratamento na, 451
 Leucócitos, maternos, durante a gravidez, 169
 Leucócitos polimorfonucleares, baquetas nos,
 74
 Leucorreia
 como sinal de gravidez, 143
 tratamento da, 565
 Leucovorina cálcica, para a toxoplasmose, 286
 Levofloxacina, 744
 para infecções por clamídia, 642, 715
 para Neisseria gonorrhea, 642
 Levonorgestrel
 implantes, durante o período de pós-parto,
 205
 para a terapia de reposição de estrogênio,
 968q
 LH. *Ver* Hormônio luteinizante
 Lidocaína, dose tóxica de, 424q

- Ligamento anococcígeo, 28f
 Ligamento de Colles, 16
 Ligamento de Cooper, 16
 Ligamento de Gimbernat, 16
 Ligamento ilioilombar, 13
 Ligamento iliopectíneo, 16
 Ligamento infundibular, 19
 Ligamento infundibulopélvico, 35
 Ligamento inguinal reflexo, 16
 Ligamento interfoveolar, 16
 Ligamento lacunar, 16
 Ligamento ovariano, 50f
 próprio, 52
 Ligamento próprio do ovário, 52
 Ligamento púbico superior, 17
 Ligamento redondo do útero, 15, 23, 30f, 34, 50f, 52
 Ligamento redondo do útero, 16, 34, 50f, 52
 dor no ligamento redondo e, 438
 Ligamento sacrococcígeo, anterior, 21f
 Ligamento sacroespinal, 13, 13f
 Ligamento sacrolombar, 13
 Ligamento sacrotuberoso, 13, 13f
 Ligamento suspensor do ovário, 19, 52
 Ligamento transverso do colo, 33
 Ligamento(s)
 da pelve óssea, 13, 13f
 pélvico, na gravidez, 143
 Ligamento(s) uterossacro(s), 33, 34
 suspensão, bilateral, para o prolapso vaginal
 apical, 698
 Ligamentos cardinais, 34, 37
 Ligamentos inguinais, 13f, 16
 Ligamentos puboprostáticos, 30
 Ligamentos pubovesicais, 30
 Ligamentos transversos, da cérvix, 33
 Ligamentos umbilicais
 lateral, 30
 mediano, 30
 médio, 30
 Ligamentos verdadeiros, laterais, 30
 Linezolida, 747
 Linfadenectomia
 para o carcinoma endometrial, 840
 terapêutica, para o câncer cervical, 823-824, 824q, 827
 Linfangiomas, vulvares, 632
 Linfático
 abdominal, 4-5, 5f
 da bexiga, 121, 121f
 das mamas, 121, 121f
 das tubas uterinas, 35
 do clitóris, 26
 do útero, 34
 do vestibulo, 27
 dos pequenos lábios, 24, 25f, 26
 dos ureteres, 31
 ovariano, 36
 vaginal, 37
 vulvar, 24
 Linfedema, após o tratamento para câncer de mama, 136
 Linfogranuloma venéreo, 706-707, 706f
 achados clínicos no, 706
 cervical, 656
 complicações do, 707
 diagnóstico diferencial do, 706
 patogênese do, 706
 prevenção do, 706
 prognóstico, 707
 tratamento do, 707
 Linfoma de não Hodgkin, na gravidez, 550
 Linfomas, na gravidez, 451, 549-550
 achados clínicos nos, 451
 na doença de Hodgkin, 549-550
 não Hodgkin, 550
 tratamento dos, 451
 Linha alba, 6, 7f
 Linha arqueada, 7f, 8
 Linha nigra, 143
 Linha primitiva, 39f
 Linha semicircular, 7f
 Linha semilunar, 7f
 Lipídeos
 metabolismo dos, mudanças nos, como
 complicação da terapia de reposição
 de estrogênio, 966
 séricos, maternos, durante o período de
 pós-parto, 192-193
 Lipomas, vulvares, 631
 Líquen escleroso
 nas crianças na pré-menarca, 595, 595f
 vulvar, 621-62, 622f, 623f
 achados clínicos na, 622
 achados histológicos da, 623
 complicações da, 623
 diagnóstico diferencial da, 623
 dicionário de termos, 622q
 patogênese da, 622
 potência dos fármacos, 623q
 prognóstico da, 623
 tratamento da, 623
 Líquen plano, vulvar, 624
 achados clínicos no, 624
 tratamento do, 624
 Líquidos e eletrólitos, maternos, durante o
 período pós-parto, 192
 Lítio, efeitos fetotóxicos potenciais, 248q
 Lóquio alvo, 190
 Lóquio seroso, 190
 Lóquio vermelho, 190-191
 Lumiracoxib, para dismenorreia, 614
 Lumsetorectomia, 132
 Lúpus eritematoso disseminado, manifestações
 vulvares de, 633
 Lúpus eritematoso sistêmico (LES), na
 gravidez, 541-542
 Lúpus eritematoso sistêmico, na gravidez, 503-504
 Luteólise, 114
 Luteoma da gravidez, 665, 906
M
 Má absorção, materna, restrição de
 crescimento intrauterino associada
 com, 293
 Má apresentação
 composta, 328
 de nádegas. *Ver* Apresentação de nádegas
 enquanto indicação para cesariana, 342-343
 Má nutrição, materna, restrição de
 crescimento intrauterino associada
 com, 293
 Mackenrodt, ligamentos de, 33
 Macrolídeos, 744-745
 efeitos colaterais dos, 745
 utilização clínica de, 745
 Macromastia, 125
 Macrosomia, 217, 297
 Mães de aluguel, 924
 Magnésio, para a síndrome pré-menstrual, 612
 Malária, 545
 Malformações arteriovenosas, na gravidez,
 533-534
 ruptura de, 452
 Malformações vasculares, no recém-nascido,
 186
 Malignidades. *Ver* Câncer; cânceres e locais
 específicos
 Mama(s), 119-138
 anatomia da aréola, 120
 anatomia da
 anatomia ampla, 120-122, 120f
 de vasos sanguíneos, linfáticos e nervos,
 120-122, 120f
 do mamilo e da aréola, 120
 câncer. *Ver* Câncer de mama
 ciclo menstrual e, 103
 desenvolvimento da, 584q
 na puberdade precoce, 603
 premature, 602, 602f
 estrogênios e, 107
 exame da, na criança na pré-menarca, 585
 exame pós-parto do, 205
 fissuras da, 211-212
 galactoceles e, 212
 histologia da, 119
 mudanças no decorrer da vida, 119-120
 ingurgitamento da, 212
 lactação e. *Ver* Amamentação; Leite
 humano; Lactação
 mamilo
 acessório, 125
 anatomia do, 120
 doloroso, amamentação e, 211-212
 estimulação do, produção de leite e, 207
 secreção do, 123-124
 diagnóstico diferencial de, 124, 124q
 mastite e, 212
 mudanças associadas com a menopausa,
 953
 progesterona e, 110
 secreção de colostro da, como sintoma de
 gravidez, 142
 secundário, como sintoma de gravidez, 142
 sensibilidade da, durante a gravidez, 150
 Mamilo(s)
 doloroso, amamentação e, 211-212
 estimulação do, produção de leite e, 207
 Mamografia, no câncer de mama, 128, 129-130
 Manchas mongólicas, no recém-nascido, 186
 Manejo anteparto, de gestação múltipla, 307
 Manobra de Mauriceau-Smelle-Veit, 322, 324f
 Manobra de McRoberts, 329
 Manobra de Praga modificada, 324
 Manobra de Rubin, 329
 Manobra de Wood, 329
 Manobra de Zavanelli, 329
 Marcas de estrias, 170

- Máscara da gravidez, 143, 170, 501
- Masculino(s)
- bexiga urinária de, embriologia da, 56, 57f
 - ductos genitais de, embriologia de, 49-51
 - ductos mesonéfricos de, 49-50
 - duplo X, 87
 - glândulas de Bartholin de, 27
 - grande para a idade gestacional, 298
 - vasectomia e, 781, 783, 784f
- Massagem, uterina, para a hemorragia de pós-parto, 352
- Massas anexiais, na gravidez ectópica, 244
- Massas ovarianas, na gravidez, 446-447
- achados clínicos nas, 446
 - diagnóstico diferencial das, 446
 - patogênese das, 446
 - tratamento das, 446-447
- Mastalgia, 612
- Mastectomia, 133
- parcial, 132
 - radical, 132
 - estendida, 132
 - modificada, 132
 - segmentar, 132
 - total, 132
- Mastectomia segmentar, 132
- Mastite, 212
- cística, 122-123
 - achados clínicos na, 122
 - diagnóstico diferencial da, 122
 - prognóstico da, 123
 - tratamento da, 122-123
 - do puerpério, 366-367
 - achados clínicos no, 366
 - patogênese do, 366
 - tratamento do, 367
 - congestiva, 367
 - infeciosa, 367
- Mastite cística, 122-123
- achados clínicos em, 122
 - diagnóstico diferencial de, 122
 - prognóstico de, 123
 - tratamento de, 122-123
- Mastodinia, 312
- como sintoma da gravidez, 142
- Maturação sexual retardada, 604-606
- avaliação de paciente com, 606
- Mecanismo de centralização do fluxo sanguíneo, 218
- Mecônio, 177
- ressuscitação neonatal e, 371-372
- Medicações com imidazol, para candidíase vulvovaginal, 639q
- Medida da translucência nuchal fetal, 216, 216f
- Medida do peso corporal do recém-nascido, 184, 184f
- Medula ovariana, 48
- Meiose, 72-73, 73f
- anormalidades da, determinação do sexo e, 81
- Melanoma maligno, na gravidez, 451
- achados clínicos no, 451
 - prognóstico do, 451
 - tratamento do, 451
- Melanoma maligno, vulvar, 799
- Melanomas, vaginais, 804
- Melanose, vulvar, 624-625
- Melasma, na gravidez, 143, 170, 501
- Membrana anal, 49, 50f, 62
- Membrana cloacal, 45f, 49
- Membrana do obturador, 13f
- Membrana urogenital, 49, 50f, 56, 62
- Membranas da mucosa, da bexiga, 30-31
- Menarca, 97
- atrasada, com função eugonadotrófica incluindo hiperprolactinemia, 604
 - prematura, 602-603
- Menarca atrasada, com função eugonadotrófica incluindo hiperprolactinemia, 604
- Menarca precoce, 602-603
- Menometrorragia, 615
- Menopausa, 117-118, 948-970. *Ver também*
- Condição de pós-menopausa
 - artificial, 950
 - condições clínicas associadas com, 953-960
 - disfunção sexual, 959-960
 - fogachos, 954-956
 - osteoporose, 956-959, 956f
 - vaginite atrófica, 953-954
 - considerações gerais na, 948-949
 - definição de, 948
 - diagnóstico diferencial de sinais e sintomas comuns durante, 960-961
 - amenorreia, 960
 - dor nas costas, 961
 - fogachos, 960
 - sangramento vaginal anormal, 960
 - vulvovaginite, 961
 - falência ovariana prematura e, 892
 - fisiológica, 949-950
 - mudanças físicas associadas com, 952-953
 - das glândulas mamárias, 953
 - do trato reprodutivo, 952-953
 - do trato urinário, 953
 - mudanças no metabolismo hormonal associadas com, 950-952, 949f
 - androgênios e, 950-951, 951f
 - estrogênios e, 950f, 951-952
 - gonadotrofinas e, 952
 - progesterona e, 952
 - patogênese da, 949-953
 - prematura, 950
 - prevenção da, 953
 - terapia por estrogênio para prevenção da, 964-970
 - complicações da, 965-966
 - contraindicações a, 966-967
 - indicações para, 965
 - orientações de manejo para, 967-970
- Menopausa precoce, 950
- Menorragia, 615
- puberal, 607
- Menstruação, 99
- ausência de. *Ver* Amenorreia
 - cessação da. *Ver* Menopausa; Estado de pós-menopausa
 - complicações da, 611-619
 - dismenorreia, 613-614
 - sangramento uterino anormal, 614-619
 - síndrome pré-menstrual, 611-613
 - desenvolvimento prematuro da, 602-603
 - doloroso. *Ver* Dismenorreia
 - durante o período de pós-parto, 196
 - normal, 102
 - pós-parto, 192
 - último período menstrual normal e, 144
 - na tomada da história ginecológica, 557
- Meperidina, uso obstétrico de, 417
- Meropeném, 742
- Mesênquima, subjacente, 47
- Mesoblasto, 171
- Mesoderma, 38, 39f, 171
- embriônico, 38
 - intermediário, 40
 - paraxial, 40
 - placa lateral, 40
- Mesoderma embrionário, 38
- Mesoderma intermediário, 40
- Mesoderma paraxial, 40
- Mesométrio, 19
- do ligamento amplo, 52
- Mesométrio, ligamento largo do útero, 52
- Mesonefros, 40, 45f
- Mesórquio, 47
- Mesossalpinge, 19, 52
- Mesovário, 19, 35-36, 48, 52
- Metabolismo, materno
- durante a gravidez, 170-171
 - unidade materna-placentária-fetal, 171
 - durante o período de pós-parto, 192-193
 - na gravidez normal e diabética, 509-510
- Metabolismo materno. *Ver* Metabolismo, materno
- Metáfase, na mitose, 71, 72f
- Metáfase I, na meiose, 72, 73f
- Metáfase II, na meiose, 72, 73f
- Metanefro, 40, 42
- Metilegornovina, para a hemorragia de pós-parto, 353
- Metilprednisolona para asma, na gravidez, 479
- Metimazol
- para o hipertireoidismo, na gravidez, 520
 - potenciais efeitos fetotóxicos, 248q
- Método de Bishop, para indução eletiva do trabalho de parto, 160q
- Método de temperatura, para a contracepção, 931-932
- Método do calendário, para contracepção, 931
- Método do calendário e da temperatura combinados, para contracepção, 932
- Método sintotérmico, para contracepção, 932-933
- Metotrexato
- para a gravidez ectópica, 246, 246q
 - para o abortamento induzido, 945
 - potenciais efeitos fetotóxicos, 248q
- Metronidazol, 746-747
- efeitos adversos, 747
 - farmacocinética, 746-747
 - para a cervicite, 655
 - para a doença inflamatória pélvica, 722
 - para a tricomoníase, 712
 - vaginal, 642
 - para a vaginose bacteriana, 640, 711
 - para infecções associadas com o abortamento, 728

- profilático, após o estupro, 976
 uso clínico, 747
 Metrorragia, 615
 Miastenia gravis, na gravidez, 538
 Micção, controle neurológico da, 677-678
 Miconazol, para a candidíase vulvovaginal, 639q
 Microdeleções Yq, 83
 Midazolam, uso obstétrico do, 417
 MIF (fator de inibição mülleriano), 82
 Mifepristona (RU-486), 110
 Mioblastoma de célula granular, vulvar, 631-632
 Miocardiopatia, periparto, 472
 Miomas, uterinos. *Ver* Leiomiomas, uterinos
 Misoprostol (PGE₁), 161
 para a indução do abortamento, 945-946
 para o manejo clínico durante o abortamento, 238
 Mitose, 71-72, 72f
 anormalidades da determinação do sexo e, 81
 Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (MSREs), para a osteoporose, 959
 Mola hidatidiforme, 859-860, 860f, 860q, 861f
 distinguindo de gestação múltipla, 305
 sinais e sintomas de, 862
 tratamento de, 863-864
 acompanhamento, 863-864
 evacuação para, 863
 quimioterapia profilática para, 863
 Mola invasiva, 859, 860-861
 Molusco contagioso, vulvar, 630
 Monitoração fetal
 com asma, 478-479
 da frequência cardíaca, na gravidez de alto risco, 231-232
 eletrônica, com apresentação de nádegas, 321
 trabalho de parto pré-termo e, 251
 Monitoração fetal eletrônica
 com apresentação de nádegas, 321
 na gravidez de alto risco, 231-232
 Monobactâmicos, 742
 Monossomia, 21-22, 75, 76q
 Monte pubiano, 23f, 25q, 30f, 62
 Morfina, uso obstétrico da, 417
 Motilidade intestinal, materna, durante a gravidez, 169, 169f
 Movimento fetal
 avaliação, na gravidez de alto risco, 230
 como sinal de gravidez, 143
 Moxifloxacina, 744
 MSREs (moduladores seletivos dos receptores de estrogênio), para a osteoporose, 959
 Muco cervical
 infertilidade por fator feminino e, 886-887
 interação com espermatozoide, 883
 método, para contracepção, 932
 ovulação e, 884
 Muco sanguinolento, 154
 Mucocolpos, 589, 589f
 Mulheres jovens
 neoplasia intraepitelial cervical nas, 816
 sangramento uterino disfuncional nas, 618
 Mulheres na pré-menopausa, sangramento uterino disfuncional nas, 618
 Músculo bulbocavernoso, 27, 28f
 Músculo coccígeo, 20, 21f
 Músculo elevador do ânus, 20-21, 21f, 28f, 30f
 Músculo glúteo máximo, 28f
 Músculo ilíaco, 20
 Músculo iliococcígeo, 21
 Músculo isquiocavernoso, 27-28, 28f
 Músculo oblíquo
 externo, 8f
 aponeurose do, 7f
 interno, 7f, 8f
 Músculo oblíquo externo, 6
 aponeurose de, 8, 8f
 variações, 9
 Músculo oblíquo interno, 5, 6, 9
 Músculo obturador interno, 20, 21f
 Músculo perineal, transverso, superficial, 28, 28f
 Músculo piramidal, 6-7, 7f, 8
 Músculo piriforme, 20, 21f
 Músculo psoas, maior, 20
 Músculo pubococcígeo, 21, 21f
 Músculo puborretal, 21, 21f
 Músculo reto do abdome, 6-7, 7f, 8f
 posterior, 8
 Músculo transverso, 6, 8f
 variações, 8
 Músculo transverso do abdome, 7f
 Músculo transverso superficial do perineo, 28, 28f
 Músculos. *Ver também* músculos específicos
 abdominal, 6-7, 7f
 função, 6
 oblíquo externo, 6
 aponeurose do, 8, 8f
 variações, 9
 oblíquo interno, 6
 variações, 9
 reto, 5f
 variações, 8-9
 transverso, 6
 variações, 9
 da genitália externa, 27-28, 28f
 diafragma pélvico, 21, 21f
 pélvico, 20-21
 da pelve maior, 20
 da pelve menor, 20-21
 Músculos abdominais, 8-9
N
 Nafcilina
 indicações, dosagens e via de administração da, 739
 para a síndrome do choque tóxico, 731
 Nalbufina, uso obstétrico da, 417
 Não disjunção mitótica, 72
 Naproxeno, para dismenorreia, 614
 Nascimentos pré-termo, 141
 Natimortalidade, 264-266
 achados clínicos, 265
 fatores de risco, 265q
 gestação com feto grande para a idade gestacional associada com, 300
 patogênese, 264-265, 265q
 prevenção da, 265
 prévia, riscos de gravidez associados com, 225
 prognóstico, 226
 tratamento da, 265-266, 265q
 Náusea e vômito
 como sintoma da gravidez, 142
 na gravidez, hipertireoidismo transitório e, 521
 nos distúrbios cirúrgicos maternos e, 436
 Necessidade de proteína, durante a gravidez, 153
 Necessidades de vitamina, durante a gravidez, 153
 Necrose gordurosa, da mama, 124
 Necrose tubular, aguda, 488
 Nefrite lúpica, na gravidez, 490-491
 Néfrons, embriologia dos, 42
 Nefropatia diabética, na gravidez, 491
 Nefropatia reflexa, na gravidez, 491
 Nefrotoxicidade, efeitos adversos dos aminoglicosídeos, 743
Neisseria gonorrhoeae, 642
 endometrite devido a, 362
 infecção. *Ver* Gonorreia
 Neonatos. *Ver* Recém-nascidos em alto risco; Recém-nascidos; bebês pré-termo
 Neoplasia. *Ver também* distúrbios neoplásicos específicos
 abdominal, distinguindo da gestação múltipla, 305
 adenomatoide, da tuba, 670
 adrenal, hirsutismo e, 906
 célula de transição, epitelial, 668, 668f
 células hilares
 hirsutismo e, 904
 ovariano, 669
 cerebral, rompida, na gravidez, 534-535
 do trato reprodutivo, sangramento uterino na pós-menopausa e, 619
 em crianças na pré-menarca, 598-600
 endometrial. *Ver* Câncer endometrial
 endometriode
 epitelial, 668, 668f
 ovariano, 849
 epitelial
 do tuba uterina, 670
 ovariano. *Ver* Câncer ovariano, epitelial
 tumores das células claras, 668
 tumores de Brenner, 668, 668f, 849
 genital, em crianças na pré-menarca, 598-600
 grande, vulvar, 631-632
 intraepitelial. *Ver* Neoplasia intraepitelial; Neoplasia intraepitelial vaginal; neoplasia intraepitelial vulvar
 mesonefroide, epitelial, 668
 mucinoso, epitelial, 667, 667f
 ovariano, tumores do seio endodérmico, 849-850
 pequena, vulvar, 628-631
 seroso, epitelial, 666, 667f
 teste de Schiller para, 565
 tumores das células de Leydig, hirsutismo e, 904
 tumores mesodérmicos mistos malignos, 842, 844, 844f

- Neoplasia endometrial. *Ver* Câncer endometrial
- Neoplasia intraepitelial. *Ver* Neoplasia intraepitelial cervical; Neoplasia intraepitelial vulvar
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), 807-818
- achados clínicos em, 809-812
 - exames especiais e, 810-812, 810f
 - sinais e sintomas e, 809-810
- adenocarcinoma *in situ* e, 817
- células glandulares atípicas no esfregaço de citologia cervical e, 817
- com infecção por vírus da imunodeficiência humana, 817
- complicações de, 813, 813q
- considerações gerais em, 807
- diagnóstico diferencial de, 812
- em adolescentes e mulheres jovens, 816
- na gravidez, 816-817
- papilomavírus humano e, 808
- patogênese de, 807-808
- patologia de, 810
- prevenção de, 808-809
- prognóstico de, 816
- rastreamento de, 809
- situações especiais, 816-817
- tratamento de, 813-815, 815f
- conização a frio para, 814-815
 - crioterapia para, 814
 - laser de dióxido de carbono para, 814
 - procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça para, 814
- Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA), 802-803
- acompanhamento para, 803
 - considerações gerais, 802-803
 - patogênese da, 803
 - tratamento da, 803
- Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV)
- doença pré-invasiva da vulva e, 793-795
 - acompanhamento para, 795
 - considerações gerais, 793
 - patogênese da, 793-794, 794f
 - tratamento da, 794, 794f, 795f
 - papilomavírus humano e, 793
- Neoplasia ovariana
- em crianças na pré-menarca, 599-600
- epitelial, 666-668, 666f
- achados clínicos, 665-666
 - célula clara, 668
 - célula de transição, 668, 668f
 - endometriode, 668, 668f
 - mucinoso, 667, 667f
 - seroso, 666, 667f
 - tratamento cirúrgico de, 854-856, 855f
 - tumores do seio endodérmico, 849-850
- Neoplasias cerebrais, rompidas, na gravidez, 534-535
- Neoplasias mucinosos, epiteliais, 667, 667f
- Nervo cutâneo, femoral, posterior, 24
- Nervo femoral, compressão de, na gravidez, 539
- Nervo genitofemoral, 24
- Nervo hemorroidal, inferior, 25f
- Nervo hipogástrico, anterior, 24
- Nervo ilio-hipogástrico, 5, 24
- Nervo ilioinguinal, 5, 24
- Nervo obturador, compressão do, na gravidez, 539
- Nervo perineal, 25f
- Nervo pudendo, 25f, 26
- bloqueio, 423, 424f
 - uso obstétrico do, na gestação múltipla, 427
- Nervo torácico, longo, 122
- Nervo toracodorsal, 122
- Nervos. *Ver também* nervos específicos
- abdominal, 5-6, 5f
 - da bexiga, 31
 - das mamas, 122
 - das ureteres, 32
 - do clitóris, 26
 - do vestibulo, 27
 - dos pequenos lábios, 26
 - ovariano, 36
 - pelve, 18-19
 - uretral, 32
 - vaginal, 37
 - vulvar, 24, 25q
- Nervos braquiais, intercostais, 122
- Nervos erigentes, 18
- Nervos ilíacos, 18
- Nervos intercostais, 5
- Nervos peitorais, 122
- Neurectomia, pré-sacral, para endometriose, 918
- Neurofibromas, vulvares, 631
- Neuropatia fibular, na gravidez, 539
- Neuropatia periférica, na gravidez, 539-540
- NIC. *Ver* Neoplasia intraepitelial cervical
- Nifedipina
- para a hipertensão crônica, durante a gravidez, 457
 - para a pré-eclâmpsia, 463
 - para o trabalho de parto pré-termo, 254, 254q
- Ninhos corticais adrenais, 670
- Nistatina, para a candidíase vulvovaginal, 639, 639q
- Nitrofurantoína, 748
- NIV. *Ver* Neoplasia intraepitelial vulvar
- NIVA. *Ver* Neoplasia intraepitelial vaginal
- Noctúria, 675q
- Nodo de Cloquet, 17, 24
- Nodos linfáticos subinguinais, profundos, 24
- Nódulo de Cloquet, 17, 24
- Nódulo de Rosenmüller, 17, 24
- Nódulos da tireoide, isolados, durante a gravidez, 525
- Noradrenalina, para o choque séptico, durante a gravidez, 398q, 399
- Noretindrona, para a terapia de reposição de estrogênio, 967q
- Norgestimato, para a terapia de reposição de estrogênio, 968q
- Nós
- de cateter, com cateterização da artéria pulmonar, 393
 - no cordão umbilical, 178
- Nubain, uso obstétrico de, 417
- Nuck, canal de, 16, 23
- Número de gestações, na tomada da história ginecológica, 555-556
- Nutrição, 375-377. *Ver também* Alimentação; Má nutrição
- na gravidez, 152-153, 152q
 - requerimentos para, 152-153
- O**
- Obesidade
- manifestações vulvares de, 633
 - materna, gestação grande para a idade gestacional e, 298
- Obstetrícia
- imagem na, 214-221
 - imagem por ressonância magnética, 221
 - imagem por ultrassonografia, 214-220. *Ver também* Ultrassonografia, na obstetrícia
 - na tomada da história ginecológica, 557
- Obstrução do intestino delgado,
- pós-operatória, 764-765
 - achados clínicos na, 765
 - tratamento da, 765
- Obstrução intestinal, aguda
- na gravidez, 443-444
 - achados clínicos em, 443
 - diagnóstico diferencial de, 443
 - patogênese de, 443
 - prognóstico de, 443
 - tratamento de, 444
- Obstrução intestinal. *Ver* Obstrução intestinal, aguda
- Ocitocina
- com a apresentação pélvica, 321
 - para a hemorragia pós-parto, 353, 356
 - para a indução do trabalho de parto, 161-162
 - pós-parto, 201
 - produção de leite e, 207
- Oclusão da aorta por pressão, por hemorragia pós-parto, 353
- Ofloxacina, 744
- para cervicite, 655
 - para infecções por clamídia, 715
 - vaginais, 643
 - para infecções por gonorreia, 642
- Olhos
- maternos, na pré-eclâmpsia, 461
 - retinopatia de prematuridade e, patologia e cuidado para, 378-379
- Oligodrâmnio, 296
- Oligomenorreia, 615
- OMS (Organização Mundial de Saúde),
- classificação, da doença trofoblástica gestacional maligna, 865-866, 866q
- Onfalocele, 187
- ressuscitação neonatal e, 374
- Oócitos
- recuperação de, 922
 - secundários, 101
- Oócitos secundários, 100-101
- Organização Mundial de Saúde (OMS)
- classificação, da doença trofoblástica gestacional maligna, 865-866, 866q

- Órgão(s) pélvico(s)
anatomia do, 29, 29f, 30f, 671-673, 672f, 673f. *Ver também* órgãos específicos
neuroanatomia e, 673, 674f
paredes musculares do, mudanças no pós-parto no, 191-192
- Orifício, interno, 35
- Orifício anal, 62
- Orifício uretral, 23f, 65f
interno, 32
- Orifício urogenital, 62
- Orifício vaginal, 23f, 65f
- Osso incompleto, anatomia de, 9, 11
- Osteogênese imperfeita, restrição de crescimento intrauterino devido à, 292
- Osteoporose
pós-menopausa, 956-959, 956f
prevenção da, terapia de reposição de estrogênio para, 967
- Óstio, 50f
da tuba uterina, 49, 51
- Ototoxicidade, efeitos adversos dos aminoglicosídeos, 743
- Ovários, 3f, 30f, 35-36, 45f, 50f
agenesia do, 48
anatomia do, 35
anomalias congênitas do, 593-594
anomalias do, 48
artérias do, 36
ciclo menstrual e, 99, 101f, 102f
desenvolvimento embrionário do, 47-48
estrutura do, 35
fetal, 16
imagem do, 577-578, 579f, 580f
ligamento suspensor dos, 52
linfáticos do, 36
mesovário do, 35-36
nervos do, 36
produção de androgênio pelo, 901-902
relações do, 35
relocação do, 52, 54
síndrome do ovário policístico e, 892-893
supernumerário, 48
- Oviductos. *Ver* Tuba(s) uterina(s)
- Ovo cego, 237
- Ovulação, 100
confirmação da, 884
distúrbios da
fator de infertilidade feminina e, 883-884
tratamento dos, 885-886
durante o período de pós-parto, 192, 198
estimulação ovariana e, 921-922
falha da, 102
indicadores da, 103-104, 105f
indução da, 886-87
câncer ovariano e, 888
com a insuficiência ovariana primária, 897-898
com amenorreia hipotalâmica hipostrogênica, 898-899
com amenorreia-galactorreia com macroadenoma da hipófise, 897
com amenorreia-galactorreia sem macroadenoma da hipófise, 897-898
com hipotireoidismo, 898
- complicações da, 888
nas pacientes que sangram em resposta à provocação de progesterona, 899
reflexa, 114
superovulação e, 921-922
teste de cristalização para, 565, 565f
- Ovulação reflexa, 114
- Óvulos
criopreservação de, 925
doação de, 924
- Oxacilina
indicações, dosagens e vias de administração para, 739
para a síndrome do choque tóxico, 731
- Óxido nítrico, uso obstétrico do, 418
- Oximetria de pulso
durante a gravidez, 393
fetal, na gravidez de alto risco, 232
- Oximetria de pulso fetal, na gravidez de alto risco, 232
- Oxiúros
vaginais, 644
vulvares, 634
- Oxiúros, vulvares, 634
- P**
- PAC (pneumonia adquirida na comunidade), 744
- Pancreatite, aguda
na gravidez, 441-442
achados clínicos na, 441
complicações da, 442
diagnóstico diferencial da, 442
prognóstico da, 442
tratamento da, 442
- Papilomas cervicais, 659-660
achados clínicos, 659
complicação de, 659
consideração geral, 659
prevenção de, 659
prognóstico, 660
tratamento de, 659-660
- Pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez, 505
- Paradídimo, 50, 50f
- Paralisia de Bell, na gravidez, 539
- Paralisia de Erb, 329
- Paramétrio, 33
- Parede abdominal, anatomia da, 1-9
inervação cutânea, 6f
fáscia, 2
hérnias, 17-18, 17f
linha alba, 8
pele, 2
tecido subcutâneo, 2
umbigo, 8
topográfica, 1, 2f, 3f
artérias, 2-4, 4f
superiores, 2-3
inferiores, 3-4
veias, 4, 4f
vasos linfáticos, 4-5, 5f
nervos, 5-6, 5f
músculos, 6-7, 7f
aponeurose do oblíquo externo, 8, 8f
bainha do reto, 8, 8f
- Paridade, 141
descolamento da placenta e, 311
materna, restrição de crescimento intrauterino associada com, 294
na anamnese da história ginecológica, 555-556
prolapso do órgão pélvico e, 690
- Paroóforo, 50f
- Paroxetina, efeitos fetotóxicos potenciais, 248q
- Parto, 159, 159f. *Ver também* Trabalho de parto
asma durante, manejo de, 478
cesariana. *Ver* Cesariana
cuidado do recém-nascido e, 181
na gestação múltipla, 307-309, 308f
pré-termo, 256
com reprodução assistida, 924
prévio, riscos de gravidez associados com, 225-226
puerpério e. *Ver* Puerpério
vaginal. *Ver* Parto vaginal
- Parto a fórceps anatômica, 334-339
aplicação de fórceps para, 337-338, 337f-339f
classificação de, 335
fórceps para, 334, 335f, 336f
indicações para, 335
para parto de nádegas, 322, 324, 325f
preparação da paciente para, 336-337
segurança de, 339
- Parto a vácuo, 339-341, 339f-340f
aplicação de vácuo para, 340
indicações e contraindicações para, 339-340
segurança e efetividade do, 340-341
- Parto com fórceps de alívio, 335
- Parto com fórceps médio, 335
anestesia para, 427
- Parto natural, 413
- Parto operatório, 334-338
cesariana. *Ver* Cesariana
com extrator a vácuo, 339-341, 339f-340f
aplicação de vácuo para, 340
indicações e contraindicações a, 339-340
segurança e efetividade da, 340-341
fórceps. *Ver* Parto por fórceps
- Parto por fórceps, 335
- Parto pré-termo, 255
com a reprodução assistida, 925
na gestação múltipla, 306
prévio, riscos da gravidez associados com, 225-226
ressuscitação neonatal e, 373-374
- Parto vaginal
após a cesariana, 342
com apresentação pélvica, 321-327
espontânea, 322
extração de nádegas total para, 325-326, 325f-326f
extração pélvica parcial para, 322, 324-325, 324f, 325f
versão podálica interna, 326-327, 327f
com prolapso do cordão umbilical, 331-332
no descolamento da placenta, 312
operatório. *Ver* Parto a fórceps; Parto operatório
- Pedículo corporal embrionário, 171

- Pediculose pubiana, vulvar, 633
achados clínicos na, 633
patogênese da, 633
tratamento da, 633
- Pele
abdominal, 2
do recém-nascido, exame da, 184
exame da, no recém-nascido, 182-183
hiperpigmentação da
na gravidez, 143, 170, 501
linha nigra e, como sinal de gravidez, 143
materna, durante a gravidez, 170
mudanças anatômicas, 170
mudanças na pós-menopausa na, 963-964
no recém-nascido, 186
telangiectasias aracniformes da, como sinal de gravidez, 143
- Pelo
axilar, aparência de, 584
premature, 602, 603f
ciclo de crescimento, 900
crescimento de padrão masculino, 900-901
materno, durante a gravidez, 170
mudanças na pós-menopausa em, 964
púbico, aparência de, 584, 584q
premature, 602, 603f
sexual, dependente de androgênio. *Ver* Hirsutismo
tipos, 900
- Pelo axilar, aparência de, 584
premature, 602, 603f
- Pelo pubiano, aparência do, 584, 584q
premature, 602, 603f
- Pelve
androide, 13-14, 14f
ligamentos da, na gravidez, 143
avaliação pré-operatória da, para a histerectomia, 785
corpúsculos sensoriais da, 18-19
estruturas revestindo, anatomia da, 19-22
ginecoide, 13, 14f
antropoide, 14, 14f
platipeloide, 14, 14f
óssea
anatomia da, 9-13, 10f
dos forames, 13
das saídas da pelve verdadeira, 15
relações pélvicas, 14-15, 14f
da articulação sacroilíaca, 12-13, 13f
do sacro, 12
tipos de pelve, 13-15, 14f
dos ligamentos, 13, 13f
do osso incompleto, 9, 11
da sínfise pubiana, 11-12, 15
exame da, 145, 147f
- Pelve androide, 14
- Pelve antropoide, 14
- Pelve ginecoide, 13, 14f
- Pelve grande, 9
- Pelve óssea. *Ver* Pelve, óssea
- Pelve pequena, 9
- Pelve platipeloide, 14, 14f
- Pelve renal, embriologia da, 40, 42
- Pênfigo vulgar, manifestações vulvares do, 633
- Penfigoide gestacional, 507-508
- Penicilina G
indicações, dosagens e vias de administração para, 739
para listeria, 289
para sífilis, 280q, 709, 710
- Penicilina G bentazina, para sífilis, 280q, 710
- Penicilina G cristalina aquosa, para sífilis, 280q, 710
- Penicilina V, indicações, dosagens e vias de administração para, 739
- Penicilina(s), 733q, 735, 738-740
absorção, distribuição e excreção da, 738-739
combinada com inibidores da β -lactamase, 739-740
efeitos adversos da, 740
farmacocinética da, 738-739
indicações, dosagens e vias de administração para, 739
resistente a β -lactamase
indicações, dosagens e vias de administração para, 739
- Pequenos lábios, 23f, 24-26, 65f
anatomia dos, 24
anomalias congênitas dos, 62
artérias dos, 24
embriologia dos, 62
linfáticos, 24
nervos dos, 26
terminações nervosas nos, 25q
veias dos, 24
- Perda da gravidez
recorrente, 239-241
anormalidades uterinas e cervicais associadas com, 239-240
considerações gerais na, 239
erros genéticos associados com, 239
fatores endócrinos, 240-241
fatores imunológicos na, 241
infecção e, 241
patogênese e tratamento da, 239-241, 240q
trombofilia e, 241
espontânea. *Ver* Abortamento espontâneo
- Perfil biofísico
avaliação do bem-estar fetal, 217-218, 218q
na gravidez de alto risco, 230, 296
- Perfil de pressão uretral, na incontinência urinária, 678q
- Perfuração ovariano laparoscópico, 899
- Perfurações, cervicais, 650
- Periarterite nodosa, na gravidez, 491
- Períneo, 23f
anomalias congênitas do, 66
materno, cuidado do, durante o período de pós-parto, 201
primitivo, 49, 62
- Períneo primitivo, 49, 62
- Período embrionário, 40
- Período fetal, 40
- Período neonatal, 142
- Período perinatal, 142
- Peritônio, 19
fossas e espaços do, 19
imagem do, 580
ligamentos do, 19
- Peritonite, histerossalpingografia e risco de, 884
- Pescoço, do recém-nascido, exame do, 186
- Peso
do recém-nascido, medida do, 184, 184f
fetal, trabalho de parto pré-termo e, 251
- Peso fetal, trabalho de parto pré-termo e, 251
- Pessário cubo, 693
- Pessário de Hodge, 693, 693f
- Pessário de Smith-Hodge, 693, 693f
- Pessário inflável, 693, 693f
- Pessário modelo de Gehrung, 693, 693f
- Pessários
para a incontinência urinária de esforço, 680
para o prolapso do órgão pélvico, 693-694, 693f, 694f
- Pessários em anel, 693, 693f
- Pessários em forma de *Donut*, 693, 693f
- Pessários modelos de Gellhorn, 693, 693f
- PET (tomografia por emissão de pósitrons), 129
- Petéquias, no recém-nascido, 184
- PGE₁. *Ver* Misoprostol
- PGE₂ (dinoprostona), 161
- Pica, durante a gravidez, 150
- Pielonefrite
aguda, na gravidez, 484-486, 486q
do puerpério, 365
- Pinocitose, placentária, 175
- Piolhos, vulvares, 633
- Piperacilina, indicações, dosagens e rotas de administração para, 739
- Piperacilina-tazobactam, 740
- Piperacina estrona, para a terapia de reposição de estrogênio, 967q
- Pirazinamida, para a tuberculose, 481
- Pirimetamina, para a toxoplasmose, 286
- Placa glandular ectodérmica, 57
- Placa lateral do mesoderma, 40
- Placa uretral, 45f, 56
- Placa vaginal, 58
- Placenta, 171-178. *Ver também* Unidade materna-placentária-fetal
avaliação da localização por ultrassonografia, 219
circunvalada, restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
com a cesariana, 343
desenvolvimento da, 171
distúrbios anatômicos da, 176-178
anormalidades da implantação placentária, 177-178
bandas amnióticas, 176-177
corioangioma, 177
infarto placentário, 176
patologia dos, 176
síndrome da transfusão feto-fetal, 176
extração manual da, 351
hemangiomas da, restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
local de implantação da
anormalidades do, 177
mudanças pós-parto no, 190-191
na gestação múltipla, 302-303, 302f, 303f

- placenta em raquete, restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
- restrição de crescimento intrauterino e, 293
- separação da, hemorragia pós-parto e, 350-351
- separação prematura da. *Ver* Descolamento da placenta
- transferência de fármaco por entre, 415
- Placenta acreta, 177, 219, 314, 315, 356-357
- achados clínicos da, 357
- classificação da, 356
- complicações da, 357
- patogênese da, 357
- prognóstico da, 357
- tratamento da, 357
- Placenta acreta verdadeira, 356
- Placenta circunvalada, restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
- Placenta em raquete, restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
- Placenta increta, 219, 313, 356
- Placenta percreta, 313, 356
- Placenta prévia, 177, 314-315
- achados clínicos, 314
- achados laboratoriais, 314
- completa, 313
- estudos de imagem, 314
- marginal, 219, 313
- na gestação múltipla, 305
- parcial, 313
- patogênese da, 313-314
- prognóstico da, 315
- restrição de crescimento intrauterino e, 293
- sinais e sintomas, 314
- tratamento da, 314-315
- Placentação monocoriônica, 302
- Planejamento de alta, para o recém-nascido, 189
- Planejamento familiar, abortamento para. *Ver* Abortamento induzido
- Planejamento familiar natural, 204
- Plaquetas
- maternas, durante a gravidez, 170
- na coagulação intravascular disseminada, 407
- Plexo de Frankenhäuser, 32
- Plexo hipogástrico
- inferior, 18
- médio, 32
- superior, 18
- Pneumonia
- na gravidez, 479-480
- puerperal, 364-365
- achados clínicos na, 364
- tratamento da, 365
- Pneumonia adquirida na comunidade (PAC), 744
- Pneumonia por aspiração, na gravidez, 474-475
- Pneumonite por aspiração na gravidez, 474-475
- Polarização fluorescente, avaliação da maturidade pulmonar fetal usando, 231
- Policitemia, nos recém-nascidos, patologia e cuidado para, 381-382
- Polidrâmnio, distinção da gestação múltipla, 305
- Poliembriomas, ovarianos, 850
- Polimenorreia, 615
- Polipectomia endometrial, 770
- Poliploidia e abortamento espontâneo, 235
- Pólipo epitelial, 65f
- Pólipo(s)
- cervical, 657-659, 657f
- achados clínicos no, 658
- complicações do, 658-659
- considerações gerais de, 657-658, 657f
- diagnóstico diferencial do, 658
- prognóstico do, 659
- tratamento do, 659
- Pólipos cervicais, 657-659, 657f
- achados clínicos em, 658
- complicações de, 658-659
- considerações gerais de, 657-658
- diagnóstico diferencial de, 658
- prognóstico de, 659
- tratamento de, 659
- Pool folicular, infertilidade por fator feminino e, 883
- POP. *Ver* Prolapso do órgão pélvico
- Posição fetal, anormal, como indicação para cesariana, 342-343
- Prednisona
- causa de insuficiência adrenal, 758-759
- para a paralisia de Bell, na gravidez, 539
- para asma, na gravidez, 477, 479
- Pré-eclâmpsia, 459-464
- achados clínicos, 462, 462q
- anestesia obstétrica e, 427-428
- classificação da, 462q
- coagulação intravascular disseminada e, 404-406
- complicações, 462
- etiologia da, 459
- fatores de risco para, 459q
- manejo da, intraparto, 463-464
- prevenção da, 461-462
- prévia, riscos da gravidez associados com, 226
- tratamento da, 462-464
- para a pré-eclâmpsia grave, 463
- para a pré-eclâmpsia leve, 462-463
- Prega de Tourneux, 49
- Prega retouterina, 19
- Prega uterossacral, 19
- Pregas anais, 62
- Pregas cloacais, 62
- Pregas de Rathke, 49
- Pregas uretrais, 42q, 56, 62
- Preparação intestinal, pré-operatória, 785
- Prepúcio, do clitóris, 62
- Preservativos
- femininos, 930
- masculinos, 929-930
- Pressão de encravamento capilar pulmonar, cateterização da artéria pulmonar e, 390
- Pressão de fechamento uretral, 679
- Pressão no ponto de vazamento, na incontinência urinária, 678q
- Pressão osmótica coloide, cateterização da artéria pulmonar e, 392, 392q
- Pressão para oclusão da aorta, para a hemorragia pós-parto, 353-354
- Pressão sanguínea. *Ver também* Hipertensão materna, durante a gravidez, 164-165, 165f. *Ver também* Eclâmpsia; Pré-eclâmpsia
- no cuidado pré-natal, 149
- Primeiro corpo polar, 100
- Primórdio uterovaginal, 51
- Procaína penicilina G, para a sífilis, 710
- Procedimentos cirúrgicos. *Ver também* procedimentos específicos
- músculos da genitália externa e, 27-28
- no hermafroditismo, 96
- para dismenorreia, 614
- para endometriose, 918
- para o parto. *Ver* Cesariana; Parto com fórceps anatômica; Parto operatório
- para o sangramento uterino disfuncional, 618
- parto cirúrgico como, 334-338
- cesariana. *Ver* Cesariana com fórceps. *Ver* Parto a fórceps
- com extrator a vácuo, 339-341, 339f-340f
- aplicação de vácuo para, 340
- indicações e contraindicações para, 339-340
- segurança e efetividade da, 340-341
- quimioprofilaxia antimicrobiana para, 750-751
- Procedimentos ginecológicos, terapêuticos, 769-791. *Ver também* Cirurgia ginecológica; procedimentos específicos
- dilatação e curetagem. *Ver* Dilatação e curetagem
- histeroscopia, 771-773
- complicações de, 772-773
- indicações e contraindicações para, 772q
- prognóstico e, 773, 774q
- técnica para, 771-772
- laparoscopia, 773-778
- anestesia para, 775
- complicações de, 777-778
- contraindicações, 775
- cuidado pós-cirúrgico para, 777
- indicações para, 774-775
- preparação para, 775
- técnica para, 775-777
- para esterilização, 778-783, 778q
- Processo vaginal do peritônio, 16, 23
- Produção de par, 871
- Produtos de degradação da fibrina, na coagulação intravascular disseminada, 406
- Prófase, na mitose, 71, 72f
- Prófase I, na meiose, 72, 73f
- Progesterona, 109-110
- ações da, 110
- amenorreia e, 890
- deficiência de, abortamento recorrente devido a, 241
- durante a gravidez ectópica, 244
- durante o período pós-parto, 196, 197f

- mecanismos de ação da, 110
metabolismo da, mudanças típicas associadas com a menopausa, 952
papel na gravidez, 175
para a terapia de reposição de estrogênio, 967q-968q, 969
para o carcinoma endometrial, 840
produção placentária de, 174
química, biossíntese e metabolismo da, 109-110, 109f
secreção da, 110
- Progestina(s)
injeção de, durante o período de pós-parto, 204-205
para a endometriose, 918
para a osteoporose, 959
para a terapia de reposição de estrogênio, 968q, 969
remodelagem óssea e, 957
- Prolactina, 115-117
ações da, 116
excesso de, 116-117
produção de leite e, 207
química da, 115-116, 117f
receptores para, 116
secreção da, regulação da, 116, 118q
- Prolactinomas, na gravidez, 530-531
achados clínicos nos, 530
complicações dos, 530
diagnóstico diferencial dos, 530
patogênese dos, 530
prognóstico dos, 530-531
tratamento dos, 530
- Prolapso da válvula mitral (PVM), na gravidez, 469
- Prolapso do órgão pélvico (POP), 687-700, 687f, 689f, 786
achados clínicos no, 690-692
estudos de imagem e, 691-692
exame físico e, 690-691
apical, 688, 688f
tratamento cirúrgico da, 698-699
considerações gerais, 689
descrição e estadiamento do, 688-689, 689f, 689q
diagnóstico diferencial do, 692
fatores de risco da, 690
parede vaginal anterior, 687, 687f
tratamento cirúrgico da, 695-696
parede vaginal posterior, 688-689, 689f
aumento da tela, 697-698
fatores pós-operatórios, 697-698
tratamento cirúrgico da, 696-698, 696f, 697f
patogênese, 690
prevenção da, 692
sintomas da, 690
tratamento do, 692-699
cirúrgico, 695-699
medidas conservadoras para, 692-695
- Prolapso uretral, em crianças na pré-menarca, 595
- Prolapso vaginal. *Ver* Prolapso do órgão pélvico
- Pronefro, 40
- Propiltiouracil
efeitos fetotóxicos potenciais, 248q
para o hipertireoidismo, na gravidez, 520
- Propofol, uso obstétrico do, 418
- Propranolol, para o hipertireoidismo, na gravidez, 520-521
- Prostaglandina, para o amadurecimento cervical, 161
- Próstata, 56
- Proteína, secreção placentária da, 174
- Prova de cristalização, 565, 565f
- Prova tuberculínica
na gravidez, 481
no cuidado pré-natal, 148
- Provocação de progestina
resposta negativa à, indução de ovulação e, 898
resposta positiva à, indução de ovulação e, 898
- Prurido vulvar, no câncer vulvar, 799
- Pseudoacantose nigricantes, vulvar, 633
- Pseudohipoparatiroidismo, na gravidez, 526
- Pseudomixoma peritoneal, ovariano, 849
- Pseudopuberdade precoce, 98 100f
- Psicoanalgesia, para o trabalho de parto na gestação múltipla, 427
- Psicoprofilaxia, 413
- Psoríase
na gravidez, 503
pustular, na gravidez, 506-507
vulvar, 624
- Psoríase pustulosa, na gravidez, 506-507
- PTH. *Ver* Hormônio da paratireoide
- Ptialismo, durante a gravidez, 150
- PTT-SHU (púrpura trombocitopênica trombótica, e síndrome hemolítico-urêmica), 489
- Pubarca, 97
prematura, 602, 603f
- Pubarca precoce, 602, 603f
- Puberdade, 97-99, 98f, 600-601, 600f
atraso
com disfunção hipergonadotrófica, 605-606, 606f
com disfunção hipogonadotrófica, 604-605
com disfunção hipotalâmica-hipofisária, 604-605
constitucional da, 890
ausente, 98
desenvolvimento durante, formas incompletas de, 602
início da
atrasada, 98
controle do, 97-98
leptina e, 98
precoce, 98, 100f, 100q
precoce. *Ver* Puberdade precoce
- Puberdade precoce, 601-603
avaliação de pacientes com, 603
central, 601
dependente de GnRH, 601
diagnóstico, 603
tratamento da, 603
diagnóstico da, 603
independente de GnRH, 601, 603
- Puberdade precoce central, 601
- Puberdade tardia, 98
com disfunção hipergonadotrófica, 605-606, 606f
com disfunção hipogonadotrófica, 604-605
com disfunção hipotalâmica-hipofisária, 604-605
- Púbis, 11
- Puerpério, 160, 190-213. *Ver também* verbetes
- Pós-parto
anormalidades do, 359-368
infecções. *Ver* Infecção(s), puerpério
condução e manejo do, 199-206
agentes uterotônicos na, 201
alimentação na, 200
atividade sexual e, 202
atividades e repouso na, 200
banhar-se na, 201
contracepção e esterilização na, 204-205
cuidado da bexiga na, 200
cuidado perineal, 201
exame de alta e instruções na, 205
exame de consulta pós-parto na, 205-206
função intestinal e, 200-201
imunização na, 202-204
reações emocionais na, 201-202
depressivo, 367-368
lactação e. *Ver* Lactação
mudanças anatômicas e fisiológicas durante, 190-199
cardiovascular, 193-196
cervical, 191-192
das paredes musculares dos órgãos pélvicos, 191-192
das relações hipofisária-ovariana, 196-198, 197f
do sistema urinário, 192
endócrina, 198
invólucro uterina, 190, 191f
líquido e eletrólito, 192
metabólico e químico, 192-193
no local de implantação placentária, 190-191
respiratória, 196
vaginal, 191-192
transtornos psiquiátricos do, depressivo, 201
- Pulmão(s). *Ver também* verbetes Pulmonares; Respiração; *verbetes* Respiratórias materno, na pré-eclâmpsia, 461
- Pupila de Argyll-Robertson, 278
- Púrpura trombocitopênica, imune, na gravidez, 550-551
- Púrpura trombocitopênica idiopática, na gravidez, 550-551
- Púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica (PTT-SHU), 489
- PVM (Prolapso da Valva Mitral), na gravidez, 469
- Q**
Quad Test, 226
Quadrantectomia, 132
Quádruplos, 302

Questionários, para a incontinência urinária, 676

Quimioterapia

- agentes alquilantes para, 874-875
- com radioterapia concomitante, para câncer cervical, 824
- para câncer cervical, neoadjuvante, 827
- para câncer de mama, 134-135
- paliativa, 137
- para câncer endometrial, 840
- para doença trofoblástica gestacional metastática, 865-868, 865q, 867q
- não metastática, 864-865, 865q
- profilática, 863
- para linfogranuloma venéreo, 706

Quimioterapia antimicrobiana, 732-751. *Ver também* Antibióticos; fármacos específicos

- aminoglicosídeos para, 743
- antibióticos β -lactâmicos, 742-743
- antissépticos urinários para, 748-749
- aztreonam, 742
- carbapenêmicos para, 742-743
- cefalosporinas para, 733q, 740-742
- clindamicina para, 746
- espectinomicina para, 747-748
- fármacos antifúngicos para, 749
- fármacos antivirais para, 749-750
- hipersensibilidade, 734
- linezolida para, 747
- macrolídeos para, 744-745
- monobactâmicos para, 742
- nitrofurantoína para, 748
- para quimioprofilaxia cirúrgica, 750-751
- penicilinas para, 733q, 735, 738-740
- seleção de fármaco para, 732-735, 736q-738q
- antibióticos e, 733-734
- ausência de melhora, 735
- diagnóstico e, 732
- dosagem adequada e, 733q-734q
- duração da terapia e, 734
- microbiologia, diagnóstico e, 732
- patógenos e, 733, 737q-738q
- reações adversas e, 734-735, 735q
- resposta clínica e, 734
- resultados laboratoriais e, 734
- tratamento, orientado por patógeno, 733
- via de administração e, 734
- supressão, 735
- tetraciclina para, 745-746
- toxicidade direta, 734
- vancomicina para, 747

R

Radiação

- eletromagnética, 870
- oncologia, 870. *Ver também* Radioterapia
- particulada, 870
- riscos da gravidez associados com, 226

Radiografia de tórax

- com embolia pulmonar, 763
- na embolia pulmonar, 763
- na gravidez, 467-468, 481
- na infecção por vírus da varicela-zóster, 273
- na tuberculose pélvica, 729

Radioterapia, 870-876

- complicações da, 875-876
- dosimetria e, 872
- interação de fótons com matéria e, 870-871
- interação de fótons com tecido e, 871
- menopausa artificial devido a, 950
- métodos de tratamento, 873-874
- irradiação externa (teleterapia), 873-874, 873f
- irradiação interna (braquiterapia), 874
- novas direções na, 876
- para o câncer cervical, 874
- pós-operatória, com quimioterapia concomitante, 824, 826
- para o câncer endometrial, 874-875
- carcinoma, 839
- sarcomas, 845
- para o câncer ginecológico, 874-876
- para o câncer ovariano, 857, 875
- para o câncer vaginal, 875
- para o câncer vulvar, 875
- pós-operatória, para o câncer cervical, 824
- primária, com quimioterapia concomitante, para o câncer cervical, 824, 827
- princípios, 870-873
- teoria da dosagem e, 871-872, 872f
- redistribuição e, 872
- reoxigenação e, 871-872
- reparo, 871
- repovoamento e, 871

Radioterapia externa, 873-874, 873f

Radioterapia interna, 874

Rafe escrotal, 58, 65f

Rafe peniana, 56, 65f

Rafe perineal, 65f

Raloxifeno, 109

- para a osteoporose, 959

Ramos púbicos, 30f

Raqui anestesia, uso obstétrico da, 421-424

Rastreamento triplo, na gravidez de alto risco, 227

Razão de lecitina/esfingomielina, avaliação da maturidade fetal pulmonar usando, 231

RCIU. *Ver* Restrição de crescimento intrauterino

Reação de Jarisch-Herxheimer, 710

Reações alérgicas

- a fármacos
- a cefalosporinas, 742
- a penicilinas, 740
- na anamnese ginecológica, 556

Reações emocionais, ao nascimento, 201-202. *Ver também* Fatores psicológicos

Recém-nascidos

- agenesia ovariana nos, achados clínicos na, 84-85
- alto risco. *Ver* Recém-nascidos em alto risco
- avaliação dos, 181-183
- durante as primeiras horas de vida, 183
- escores de Apgar para, 181-182, 182q
- exame inicial para, 182-183
- história pré-natal e intraparto na, 182-183
- considerações anatômicas e fisiológicas ginecológicas nos, 582, 583f

- cuidado dos, 183-188
- alimentação e, 188
- circuncisão e, 189
- crescimento e desenvolvimento e, 184, 184f, 185q
- durante as primeiras horas de vida, 183
- exame físico no, 184-188, 186
- micção e evacuação e, 188
- na sala de operação, 181
- plano de alta e, 189
- rastreamento e profilaxia e, 188-189
- sinais vitais no, 183-184

exame ginecológico dos, 584-585

morte dos, riscos da gravidez associados com, 225

pré-termo. *Ver* Bebês pré-termo

prolapso do cordão umbilical e, 331

sífilis congênita nos, 708

- tratamento da, 711

tireotoxicose nos, 520

Recém-nascidos de alto risco

- patologia e cuidado de, 379-387
- com doença cardíaca congênita, 380-381
- com fistula traqueoesofágica, 381
- com hérnia diafragmática congênita, 380
- com hiperbilirrubinemia, 382-383, 383f, 384f
- com hipertensão pulmonar persistente, 379-380
- com infecção, 383-385
- com policitemia, 381-382
- com restrição de crescimento intrauterino, 386
- com taquipneia transitória do recém-nascido, 380
- para bebês de mães diabéticas, 385-386
- para bebês dismórficos, 386, 387q

ressuscitação de, 369-374

- com asfixia, 372-373, 372f
- com choque, 373
- com cianose, 373
- com defeitos da parede abdominal, 374
- com mecônio, 371-372
- com prematuridade, 373-374
- manejo na sala de parto, 369-371, 370f, 371f

Receptor de estrogênio, no carcinoma endometrial, 838

Receptores de hormônios, no câncer de mama, 131

Reconstrução da mama, 136

Rede do cordão, 47

- intraovariana, 48

Rede testicular, 47

Redistribuição, radioterapia e, 872

Redução multifetal, 301

Reflexo para ejeção do leite, 207

Refluxo, materno, durante a gravidez, 168, 168f

Região determinante do sexo do cromossomo Y (SRY), 46

Região epigástrica, 1, 2f

Região hipogástrica, 1, 2f

Região ilioinguinal, 1, 24

Região inguinal, anatomia da, 15-18

Região lombar, 1, 2f

- Região umbilical, 1, 2f
- Regra de Naegele, 144
- Regulação menstrual, para o abortamento induzido, 947
- Regurgitação aórtica, na gravidez, 470
- Regurgitação mitral, na gravidez, 469
- Relação sexual
- ciclo menstrual e, 103
 - ducha após, 929
 - durante a gravidez, 151
 - teste pós-relação e, 883
- Relação sexual interrompida, 929
- Relaxina, 110, 111f
- Remifentanil, uso obstétrico do, 417
- Renina, durante a gravidez, 168
- Reoxigenação, radioterapia e, 871-872
- Reparo, radioterapia e, 871
- Reparo paravaginal, para o prolapso vaginal anterior, 695-696
- Reposição da prótese de valva cardíaca, gravidez após, 473
- Reposição de líquido, para hemorragia pós-parto, 356
- Reposição de valva cardíaca, protética, 473
- Repouso, durante o período de pós-parto, 200
- Repouso no leito, para trabalho de parto pré-termo, 253
- Repovoamento, radioterapia e, 871
- Reprodução, fisiologia da, 97-118
- após a maturidade sexual, 99-104, 101f
 - ciclo menstrual e, 99
 - ciclo ovariano e, 99-101, 102f
 - ciclo uterino e, 101-102, 102f
 - ciclo vaginal e, 103
 - ciclos anovulatórios e, 102-103
 - indicadores de ovulação e, 103-104
 - menstruação normal e, 102
 - mudanças cíclicas na cérvice uterina e, 103, 103f
 - mudanças cíclicas nas mamas e, 103
 - mudanças durante a relação sexual e, 103
 - mudanças na temperatura corporal e, 104, 105f
 - hormônios e, 104-117
 - função ovariana e, 112-115
 - gonadotrofinas, 111
 - hipofisária, 111, 112f
 - inibinas e ativinas, 110-111, 111f
 - menopausa e, 117-118
 - ovariano, 104-110. *Ver também* Estrogênio(s); Progesterona
 - prolactina, 115-117
 - relaxina, 110, 111f
 - puberdade e, 97-98, 98f
 - atrasada/ausente, 98
 - controle do início, 97-98
 - leptina e, 98
 - prococe, 98
- Requerimentos minerais, durante a gravidez, 153
- Reserva ovariana, fator de infertilidade feminina e, 883-884
- Resistência à proteína C ativada, 551
- Resistência ovariana, 242
- Resistência vascular pulmonar, materna, durante a gravidez, 165
- Resistência vascular sistêmica, cateterização da artéria pulmonar e, 390
- Respiração, durante a gravidez, materna, 166
- Ressuscitação, do bebê de alto risco. *Ver* Recém-nascidos de alto risco, ressuscitação dos
- Restituição, 323f
- Restos celulares de Walthard, 670
- Restrição de crescimento intrauterino (RCIU), 290-297
- achados clínicos em, 294-295
 - assimétrica, 291
 - complicações de, 291q, 295
 - diagnóstico diferencial de, 295
 - em recém-nascidos, patologia e cuidado para, 386
 - na gestação múltipla, 306
 - patogênese de, 290-294, 291q
 - causas fetoplacentárias e, 291-293
 - fatores maternos e, 293-294
 - prevenção de, 294
 - prognóstico de, 297
 - simétrica, 290
 - terminologia para, 290
 - tratamento de, 295-297
- Retenção de água, estrogênio e, 108
- Retenção de sal, estrogênio e, 108
- Retenção urinária, pós-operatória, 765-766
- Retinopatia da prematuridade, patologia e cuidado para, 378-379
- Reto, 21f, 30f
- Retocolite ulcerativa, 495. *Ver também* Doença intestinal inflamatória
- Retração de coágulo, na coagulação intravascular disseminada, 406
- Retrodispersão, 575
- Rifampicina, para a tuberculose, na gravidez, 481-482
- Rim pélvico, 46
- Rins, 45f. *Ver também* verbetes Renal
- em ferradura, 46
 - maternos, na pré-eclâmpsia, 461
 - mudanças posicionais de, 42, 46, 46f
 - pélvicos, 46
 - policísticos, 42, 491
 - solitário, na gravidez, 491
- Risedronato, para a osteoporose, 958
- Ritmo cardíaco
- arritmias e, com cateterização da artéria pulmonar, 392
 - materno, durante a gravidez, 165
- RM. *Ver* Imagem por ressonância magnética
- Rofecoxib, para dismenorreia, 614
- Ropivacaína
- dose tóxica de, 424q
 - uso obstétrico da, 420
- Rosenmüller, nódulo de, 17, 24
- Roxitromicina, 745
- RU-486 (mifepristona), 110
- para abortamento induzido, 947
- Rubéola, 274-276
- achados clínicos na, 274-275
 - complicações da, 275
 - diagnóstico diferencial da, 275
 - manifestações clínicas, 275q
 - patogênese da, 274
 - prevenção da, 274
 - prognóstico, 276
 - tratamento da, 275-276
- Rubéola, restrição do crescimento intrauterino devido à, 292
- Ruptura de balão, com cateterização da artéria pulmonar, 393
- Ruptura esplênica, espontânea na gravidez, 445
- achados clínicos na, 445
 - patogênese da, 445
 - tratamento da, 445
- Ruptura hepática, espontânea na gravidez, 445
- achados clínicos em, 445
 - patogênese de, 445
 - tratamento de, 445
- Ruptura prematura das membranas, 257-260, 257q
- achados clínicos na, 257-258
 - complicações da, 258
 - descolamento da placenta e, 311
 - diagnóstico diferencial, 258
 - manejo ambulatorial da, 260
 - patogênese da, 257
 - prevenção da, 257
 - tratamento da, 258-260
- S**
- "Sacralização", na coluna vertebral, 12
- Sacro, 12
- Sacrocolpopexia, abdominal, para o prolapso vaginal apical, 699, 699q
- Saída(s), da pelve verdadeira, 15
- Salpingectomy
- laparoscópica, para a gravidez ectópica, 776
 - para a gravidez ectópica, 247
 - parcial, intervalo, para esterilização, 776
- Salpingite, 243, 665
- complicações da, 722
 - na gonorreia, 713
- Salpingite ístmica nodosa (SIN), 578-579
- Salpingostomia, para a gravidez ectópica, 246-247
- Samambaia, ruptura prematura das membranas e, 258
- Sangramento. *Ver também* Hemorragia; Sangramento na pós-menopausa; Hemorragia pós-parto; Sangramento uterino; Sangramento vaginal
- distúrbios, 606-607
 - gastrintestinal, oculto, devido a câncer, na avaliação ginecológica, 564
 - na anamnese da história ginecológica, 556-557
- Sangramento após relação sexual, 615
- Sangramento de contato, uterino, 615
- Sangramento de privação, 106
- Sangramento do seio marginal. *Ver* Descolamento da placenta
- Sangramento pós-menopausa, 618-619
- atrofia vaginal e, 619
 - hormônios exógenos e, 618-619
 - lesões vaginais e vulvares e, 619
 - tumores do trato reprodutivo e, 619

- Sangramento uterino, anormal, 614-619
 após relação sexual, 615
 avaliação do, 615-616
 biópsia endometrial na, 616
 dilatação e curetagem na, 616
 exame citológico na, 615-616
 exame físico na, 615
 histeroscopia na, 616, 617f
 história na, 615
 ultrassonografia na, 616, 616f
 como complicação da terapia de reposição
 de estrogênio, 965-966
 considerações gerais no, 614
 disfuncional, 618
 doenças e distúrbios não ginecológicos
 causando, 617-618
 intermenstrual, 615
 manejo do, 617, 617f
 na gravidez ectópica, 244
 padrões do, 615
 pós-menopausa, 618-619
 atrofia vaginal e, 619
 hormônios exógenos e, 618-619
 lesões vaginais e vulvares e, 619
 tumores do trato reprodutivo e, 619
 pós-parto. *Ver* Hemorragia pós-parto
- Sangramento vaginal
 anormal
 algoritmo para avaliação, 578f
 diagnóstico diferencial de, 960
 em crianças na pré-menarca, avaliação da,
 606
 trabalho de parto pré-termo e, 251
 terceiro trimestre, 310-316, 311q
 com placenta prévia. *Ver* Placenta prévia
 com separação prematura da placenta.
 Ver Descolamento da placenta
 com vasos prévios, 315-316. *Ver também*
 Vasos prévios
 por privação, 104
- Santorini, plexo de, 32
- Sarampo alemão. *Ver* Rubéola
- Sarcoma(s)
 botriode, 805, 845
 uterino. *Ver* Sarcomas uterinos
 vaginal, 804
 vulvar, 799
- Sarcomas botrioides, da vagina, em crianças
 na pré-menarca, 598-599, 599f
- Sarcomas endometriais, 842, 844
- Sarcomas uterinos, 841-847
 achados clínicos nos, 845
 adenossarcomas, 842, 845
 complicações dos, 846
 diagnóstico diferencial nos, 845-846
 endometriais, 842, 844-845
 fibrossarcomas, 845
 hemangiopericitomas, 845
 hemangiossarcomas, 845
 histogênese, classificação, e estadiamento
 de, 842, 842f, 842q-843q
 leiomiossarcomas, 842
 prevenção dos, 845
 prognóstico dos, 847
 rabiomiossarcomas embrionários, 845
 reticulossarcomas, 845
 tratamento dos, 846-847
 cirúrgico, 846-847
 medidas emergenciais para, 846
 quimioterapia para, 847
 radioterapia para, 847
 tumores mesodérmicos mistos malignos,
 842, 844-845, 844f
- Saturação venosa mista de oxigênio,
 cateterização da artéria pulmonar
 e, 391
- Schwannoma, vulvar, 631-632
- SDRA. *Ver* Síndrome do desconforto
 respiratório agudo
- Secreção pulsátil, 112
- Sedativos, uso obstétrico dos, 416
- Segundo corpo polar, 101
- Seio de útero, 56
- Seio urogenital, 40, 42q, 45f, 49, 50f, 65f
 anomalias de desenvolvimento do, na
 hiperplasia adrenal congênita, 90-91
 diferenciação do, 56-61
 formação do, 49, 50f
 parte fállica do, 56
 parte pélvica do, 56
 parte vesical do, 56
 persistente, 61
- Sensibilidade abdominal, na gravidez ectópica,
 244
- Separação anular, cervical, 650
- Separação labial, em criança na pré-menarca,
 585
- Separação placentária, sinais da, 159
- Sepse, nos recém-nascidos, patologia e
 cuidado para, 383-385
- Septo do útero bicornes, 54, 55f
- Septo femoral, 17
- Septo urotetral, 45f, 49
- Septo uterino, 240
- Septo(s) vaginal
 longitudinal, 59, 590, 590f
 transversal, 59, 60f, 590
 amenorreia e, 893
- Sequestro esplênico, agudo, na anemia
 falciforme, 547
- Sertralina
 efeitos fetotóxicos potenciais, 248q
 para a síndrome pré-menstrual, 613
- Sevoflurano, uso obstétrico do, 418
- SHO. *Ver* Síndrome da Hiperestimulação do
 Ovário
- Sífilis, 276-281, 707-710
 achados clínicos na, 277-279, 279q,
 708-709, 708f, 709q
 cardiovascular, 278
 complicações da, 279-280, 709
 congênita, 708
 diagnóstico diferencial da, 279, 709
 latente, 277, 278, 708
 manifestações clínicas, 278q
 na gravidez, 148, 708
 tratamento da, 709-710
 neurosífilis, 278, 708
 patogênese da, 276, 277f, 707
 prevenção da, 276-277, 707-708
 primária, 277, 708, 708f
 prognóstico, 281, 710
 secundária, 277, 708
 sinais e sintomas, congênitos, 279q
 terciária/tardia, 277
 tratamento, 709-710
 com a infecção pelo vírus da
 imunodeficiência humana
 coexistente, 710
 na gravidez, 710
 para a neurosífilis, 710
 para a sífilis congênita, 710
 para a sífilis precoce, 710
 para a sífilis tardia, 710
 reação de Jarisch-Herxheimer e, 710
 tratamento da, 280-281, 280q
- SIN (salpingite ístmica nodosa), 578-579
- Sinais vitais
 do recém-nascido, 183-184
 na avaliação ginecológica, 558
- Sinal de Chadwick, 143
- Sinal de Hegar, 143
- Sinapses, 72
- Sinciotrofoblasto, 171
- Síncope
 na gravidez ectópica, 244
 nos distúrbios cirúrgicos maternos e, 436
- Síndrome adrenogenital. *Ver* Hiperplasia
 adrenal congênita
- Síndrome alcoólica fetal, 151
- Síndrome antifosfolipídica, 241, 551
- Síndrome com múltiplos X, 87-88
- Síndrome da dor vulvar, 635, 635q
- Síndrome da feminização testicular, 54, 62
 amenorreia e, 893
- Síndrome da hidantoína fetal, 537
- Síndrome da hiperestimulação ovariana
 (SHO), 888
 com reprodução assistida, 923
- Síndrome da imunodeficiência adquirida
 (aids). *Ver* Infecções por vírus da
 imunodeficiência humana
- Síndrome da Oscilação, gestação com feto
 grande para a idade gestacional
 associada com, 297
- Síndrome da perfusão arterial reversa no
 gêmeo acádico (SPAR), 303
- Síndrome da transfusão feto-fetal, 176,
 302, 307
 restrição de crescimento intrauterino
 associada com, 293
- Síndrome de Angelman, com reprodução
 assistida, 924
- Síndrome de Asherman, 240, 353
 amenorreia na, 893
 diagnóstico de, 895
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann
 com reprodução assistida, 924
 grande para a idade gestacional, gravidez
 associada com, 298
- Síndrome de Behçet, vulvar, 628
- Síndrome de Carpenter, associada com
 gestação grande para a idade
 gestacional, 298
- Síndrome de Cushing
 achados clínicos na, 527
 complicações de, 528
 hirsutismo e, 906

- na gravidez, 527-528
 patogênese de, 527
 tratamento de, 528
- Síndrome de Donohue, restrição de crescimento intrauterino devido a, 292
- Síndrome de Down, 75, 76q
 diagnóstico pré-natal de, 78
 restrição de crescimento intrauterino devido a, 292
- Síndrome de Edward. *Ver* Trissomia do 18
- Síndrome de Guillain-Barré, na gravidez, 539
- Síndrome de insensibilidade aos androgênios, 54, 94, 95f, 604
- Síndrome de Kallmann, 604-605, 890
- Síndrome de Kelly-Paterson, na gravidez, 544
- Síndrome de Klinefelter, 86-87
 achados clínicos em, 86-87
 tratamento de, 87
- Síndrome de Klippel-Feil, 59
- Síndrome de Lynch II, 851
- Síndrome de Marshall, gravidez associada com grande para a idade gestacional, 298
- Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, 590-591, 591f, 646
- Síndrome de McCune-Albright, 601-602, 602f
- Síndrome de Meckel, restrição do crescimento intrauterino devido a, 292
- Síndrome de Meigs, 854
- Síndrome de Nevo, gestação grande para a idade gestacional associada com, 298
- Síndrome de Plummer-Vinson, na gravidez, 544
- Síndrome de Potter, restrição de crescimento intrauterino devido a, 292
- Síndrome de Robert, restrição de crescimento intrauterino devido a, 292
- Síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser, 59
- Síndrome de Ruvalcaba-Myhre, gestação com feto grande para a idade gestacional associada com, 298
- Síndrome de Savage, 892
- Síndrome de Seckel, restrição de crescimento intrauterino devido à, 292
- Síndrome de Sheehan, 350, 891
 na gravidez, 531-532
 achados clínicos na, 531
 complicações da, 531
 diagnóstico diferencial da, 531
 patogênese da, 531
 prognóstico da, 532
 tratamento da, 531
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, restrição de crescimento intrauterino devido à, 292
- Síndrome de Sotos, gestação com feto grande para a idade gestacional associada com, 298
- Síndrome de Stein-Leventhal, 665, 665f
- Síndrome de Turner, 48, 83, 593-594, 891.
Ver também Agenesia ovariana
 restrição de crescimento intrauterino devido a, 293
- Síndrome de Ullrich-Turner, 892q
- Síndrome do câncer ovariano e de mama, 851
- Síndrome do choque tóxico, 729-731
 achados clínicos na, 730
 complicações da, 730
 diagnóstico diferencial da, 730
 patogênese da, 729-730
 prognóstico, 731
 tratamento da, 730-731
 vaginal, 644
- Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)
 achados clínicos na, 408
 diagnóstico diferencial da, 408-409
 na gravidez, 407-410
 nos bebês pré-termo, patologia e cuidado para, 374-379
 patogênese da, 408
 tratamento da, 409-410
- Síndrome do desfiladeiro torácico, na gravidez, 539
- Síndrome do feto morto retido, coagulação intravascular disseminada no, 405
- Síndrome do inverno, 59
- Síndrome do ovário policístico, 665, 665f, 892-893
 hirsutismo e, 905
 nas adolescentes, 607-608
- Síndrome do ovário resistente, 605-606
- Síndrome do triplo X, 87-88
- Síndrome do túnel do carpo, na gravidez, 539
- Síndrome do X frágil, gestação grande para a idade gestacional associada com, 298
- Síndrome HAIR-AN, 906
- Síndrome HELLP, na gravidez, 498-499
- Síndrome pré-menstrual (SPM), 611-613
 achados clínicos na, 612
 considerações gerais na, 611
 diagnóstico da, 612
 patogênese da, 611-612
 tratamento da, 612-613
- Síndrome SPAR (perfusão arterial reversa no gêmeo acardíaco), 303
- Síndromes hereditárias de câncer ovariano, 851
- Sínfise púbica, 11-12, 15
- Singamia, 81
- Sistema cardiovascular. *Ver também* verbetes
 Coração; *verbetes* Cardiovascular
 materno
 durante a gravidez, 163-165
 débito cardíaco e, 163-164, 164f
 distribuição de fluxo sanguíneo e, 165
 mudanças anatômicas e, 165
 pressão sanguínea e, 164-165, 165f
 resistência vascular pulmonar e, 165
 ritmo cardíaco e, 165
 sopros cardíacos e, 165
 volume sanguíneo e, 163, 164f
 durante o período pós-parto, 193-195
- na gravidez, 465
 aconselhamento pré-concepcional, 466-467, 466q, 467q
 avaliação de, 466-468
 testes diagnósticos, 467-468
- Sistema de classificação do hirsutismo de Ferriman-Gallwey, 901f, 903
- Sistema de ducto interno, anomalias congênitas, 589
- Sistema genital, embriologia de, 46
- Sistema hematológico
 materno, durante a gravidez, 169-170
 fatores de coagulação e, 170
 ferro e, 169
 hemácias e, 169
 leucócitos e, 169
 plaquetas e, 170
- Sistema imunológico do bebê, amamentação e, 208-209
- Sistema musculoesquelético. *Ver também* Músculos do recém-nascido, exame do, 187
- Sistema nervoso central
 distúrbios da medula espinal na gravidez e, 539
 estrogênios e, 107, 107f
 materno, na pré-eclâmpsia, 460
- Sistema neurológico. *Ver também* Sistema nervoso central
 do recém-nascido, exame do, 187-188
- Sistema pulmonar
 materno, durante a gravidez, 165-166
 mudanças anatômicas e, 166-167
 respiração e, 166
 volumes pulmonares e capacidades e, 166, 166q
- Sistema renal. *Ver também* Rins
 materno, durante a gravidez, 167-168
 bexiga e, 168
 função renal e, 167-168, 167f
 mudanças anatômicas e, 168
- Sistema respiratório, materno, durante o período de pós-parto, 196
- Skene
 ducto de, 26
 glândulas de, 32
- Slide de salina, para testar infecções vaginais, 564-565
- Slings de uretra média, para a incontinência urinária por estresse, 681, 682f
- Slings suburetrais, para a incontinência urinária por estresse, 680-681
- Sofrimento fetal, 311
- Solifenacina, para a incontinência urinária, 683, 684q
- Somatomamotrofina coriônica humana (hCS), secreção placentária de, 173
- Sonda de ultrassom laparoscópico, 575
- Sopros, nos recém-nascidos, 187
- Sopros cardíacos, maternos, durante a gravidez, 165
- SPM. *Ver* Síndrome pré-menstrual
- SRY (região determinante do sexo do cromossomo Y), 46
- Stadol, uso obstétrico do, 417

- Streptococcus*
 grupo B
 endometrite devido a, 362
 rastreamento materno para, 228
 rastreamento para, no cuidado pré-natal, 150
 grupo D, endometrite devido a, 362
 Subfertilidade, 879
 Subinvolução do local placentário, 190
 Substância inibidora mülleriana, 46, 47
 Sufentanil, uso obstétrico do, 417
 Sulbactam, para a doença inflamatória pélvica, 723
 Sulco uretral, 45f, 56, 65f
 Sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS)
 circulação de, 902
 no hermafroditismo, devido à hiperplasia adrenal congênita, 92
 puberdade e 98f
 secreção fetal de, 175
 Sulfato de magnésio
 para neuroproteção fetal/neonatal, 255, 255q, 259-260
 para o trabalho de parto de pré-termo, 253-254, 254q
 Supergemelaridade, 302
 Superinfecção, cefalosporina e, 742
 Superovulação, 921-922
 Suplementação nutricional, equilibrada, para a prevenção da restrição de crescimento intrauterino, 294
 Suplementação nutricional balanceada, para prevenção de restrição de crescimento intrauterino, 294
 Suporte perineal, exame do, 561-562
 Suspensão vaginal iliococcígea, para prolapso vaginal apical, 698
 Sutura de B-Lynch, para hemorragia pós-parto, 354, 354f
- T**
 Tabagismo
 descolamento da placenta e, 311
 durante a gravidez, 151
 materno, restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
 neoplasia intraepitelial cervical e, 808
 Talassemia
 beta, 547
 na gravidez, 548-549
 achados clínicos na, 549
 alfa, 549
 beta, 549
 patogênese da, 548-549
 Tamoxifeno, 109
 para o carcinoma endometrial, 840
 Tamponamento uterino, para a hemorragia pós-parto, 353
 Taquipneia, do recém-nascido, transitória, patologia e cuidado para, 380
 Taxa de fertilidade, 142
 Taxa de filtração glomerular, durante a gravidez, 167-168, 167f
 Taxa de infusão de glicose, para bebês prematuros, 376
 Taxa de mortalidade
 neonatal, 142
 perinatal, 142
 Taxa de mortalidade neonatal (TMN), 142
 Taxa de mortalidade pré-natal, 142
 Taxa de nascimento, 142
 TC. Ver Tomografia computadorizada
 Teca interna, 100
 Tecido adiposo, 28f
 Tecido ovariano acessório, 48
 Tecido placentário, retido, hemorragia pós-parto associada com, 350
 Técnica de McDonald, 149
 Técnicas de bandejamento, 74
 Tecnologias de reprodução assistida (TRA), 304, 920-925
 com endometriose, 918-919
 complicações de, 923-924
 fertilização *in vitro*. Ver Fertilização *in vitro*
 riscos da gravidez associados com, 224
 técnicas relacionadas a, 924-925
 barriga de aluguel, 924
 criopreservação, 925
 diagnóstico genético pré-implantacional, 925
 doação de oócitos, 924
 transferência intrafalopiana de gametas, 924-925
 transferência intratubária de zigotos, 925
 Tecomas, ovarianos, 669, 850
 Tela subcutânea, 2, 15
 Tela subserosa, 7f
 Telangiectasias aracniformes, na gravidez, 143
 Telarca, 97
 prematura, 602, 602f
 Telarca precoce, 602, 602f
 Teleterapia, 873-874, 873f
 Telófase, 72, 72f
 Telófase I, na meiose, 72, 73f
 Telófase II, na meiose, 72, 73f
 Temperatura corporal. Ver também Febre
 aumento na, como sinal de gravidez, 143
 basal, para confirmação da ovulação, 884
 ciclo menstrual e, 104, 105f
 progesterona e, 110
 Temperatura corporal basal, para confirmação da ovulação, 884
 Tempo de coagulação, na coagulação intravascular disseminada, 406
 Tempo de protrombina, na coagulação intravascular disseminada, 406
 Tempo de sangramento, na coagulação intravascular disseminada, 406
 Tempo de trombina, na coagulação intravascular disseminada, 406
 Tempo de tromboplastina parcial (TTP), na coagulação intravascular disseminada, 406
 Tendão conjunto, 16
 "Tendão fechado", do útero, 33
 TEPT (transtorno de estresse pós-traumático), 972
 Terapia a laser
 dióxido de carbono, para a neoplasia intraepitelial cervical, 814
 para o hirsutismo, 909-910
 Terapia anti-hipertensiva
 na hipertensão crônica, durante a gravidez, 457
 para pré-eclâmpsia, 463
 Terapia com ferro, para anemia por deficiência de ferro
 oral, 544
 parenteral, 544
 Terapia de conservação da mama, 132, 133
 Terapia de reposição de estrogênio, 964-970
 acetato de medroxiprogesterona para, 967q-968q, 969
 acetato de megestrol para, 967q
 acetato de noretindrona para, 967q-968q
 complicações de, 965-966
 AVC como, 966
 câncer de mama como, 965
 câncer endometrial como, 965
 doença da vesícula biliar como, 966
 doença tromboembólica como, 965
 mudanças no metabolismo de lipídios como, 966
 sangramento uterino como, 966
 contraindicações para, 966-967
 drospirenona para, 968q
 estradiol para, 967q-968q,
 estropipato para, 967q
 etinil estradiol para, 968q
 indicações para, 965
 levonorgestrel para, 968q
 noretindrona para, 967q
 norgestimato, 968q
 orientações de manejo para, 967-969
 para fogachos, 967
 para prevenção de osteoporose, 967
 para vaginite atrófica, 969
 piperazina estrona para, 967q
 progesterona para, 967q-968q, 969
 progestina(s) para, 968q
 Terapia hormonal
 para câncer de mama, 134
 paliativa, 136-137
 para carcinoma endometrial, 840
 para endometriose, 916, 918
 para prevenção de doença cardíaca coronariana, 962
 Terapia local, para o câncer de mama, paliativa, 136
 Terapia por progestogênio-estrogênio, 969
 Teratógenos, 247-249
 avaliação da exposição a, 247-249, 247q, 248q
 exposição a, riscos da gravidez associados com, 226
 fármacos, 537
 Teratomas, ovarianos
 imaturos, 849
 maduros, 669-670, 854
 Terbutalina
 para a asma, na gravidez, 478
 para o trabalho de parto pré-termo, 253
 Terconazol, para a candidíase vulvovaginal, 639q
 Teriparatida, para a osteoporose, 959
 Teste após relação sexual, 883
 Teste da eluição ácida de Kleihauer-Betke, 320, 453

- Teste da hemizona, 883
 Teste das imunoesferas, 883
 Teste de anticorpos treponêmico, 709, 709q
 Teste de esforço, na gravidez, 468
 Teste de estresse de contração, na gravidez de alto risco, 230
 Teste de gravidez do soro, 144
 Teste de gravidez na urina, 143-144
 Teste de nitrazina, ruptura prematura das membranas e, 258
 Teste de Schiller, 811
 para neoplasia, 565
 Teste de Sims-Huhner, 883
 Teste de urina, no cuidado pré-natal, 148
 Teste FTA-ABS, 278, 709, 709q
 Teste genético
 na gravidez de alto risco, 227-228
 para câncer de mama, 130, 131q
 Teste genético invasivo, no cuidado pré-natal, 147
 Teste MHA-TP (*treponema pallidum*), 709, 709q
 Teste sem estresse, na gravidez de alto risco, 230
 Teste TUNEL (*Terminal dUTP nick-end labeling*), 882
 Teste urinário de esforço por tosse, 676-677
 Teste VDRL, 279, 709, 709q
 Testes de gravidez, 143-144
 no abortamento espontâneo, 238
 Testes de maturidade pulmonar fetal, na gravidez de alto risco, 230-231, 231q
 Testes sanguíneos, no cuidado pré-natal, 147
 Testículos, 45f, 50f
 diferenciação inicial dos, 47
 relocação dos, 50-51
 Testosterona, 46
 circulação de, 902
 nível sérico da, hirsutismo e, 904
 Tetracaína, dose tóxica de, 424q
 Tetraciclina, 745-746
 atividade antimicrobiana das, 745.
 efeitos adversos das, 746
 farmacocinética, 745-746
 para a sífilis, 280, 710
 uso clínico, 745-746
 Tétrade, 72
 Tiamilal, uso obstétrico do, 417
 Tibolona
 para fogachos, 955
 para osteoporose, 959
 Ticarcilina, indicações, posologias e vias de administração para, 739
 Ticarcilina clavulanato, 740
 Tinidazol
 para a vaginose bacteriana, 711
 para tricomoníase, 655, 712
 Tiobarbituratos, uso obstétrico dos, 417
 Tioconazol, para a candidíase vulvovaginal, 639q
 Tiopental, uso obstétrico do, 417
 Tireoidite pós-parto
 na gravidez, 524
 achados clínicos na, 524
 tratamento da, 524
 Tireotoxicose
 fetal, 520
 neonatal, 520
 TMN (taxa de mortalidade neonatal), 142
 TMP-SMX. Ver Trimetoprima sulfametoxazol
 Tocodinamometria, 251
 Tocolíticos
 na gestação múltipla, 307
 para a ruptura prematura das membranas, 259q
 para o trabalho de parto pré-termo, 253-255, 254q
 Tolerância à glicose, durante o período pós-parto, 198
 Tolterodina, para a incontinência de urgência, 683, 684q
 Tomada da história
 na avaliação ginecológica, 555-557
 doença presente em, 556
 história familiar e, 557
 história pregressa em, 556-557
 identificando informação em, 555-556
 queixa principal em, 556
 Tomografia computadorizada (TC)
 com embolia pulmonar, 763
 com sarcomas endometriais, 845
 do peritônio, 580
 na avaliação ginecológica, 571, 571f
 nas infecções pélvicas pós-operatórias, 726
 no câncer de mama, 129
 no diagnóstico de hirsutismo, 904
 nos abscessos tubo-ovarianos, 724
 ovariana, 577-578
 Tomografia de coerência ótica, 575-576
 Tomografia por emissão de pósitrons (PET), no câncer de mama, 129
 Tórax, exame de, no recém-nascido, 182, 186-187
 Torção
 do cordão umbilical, 178
 dos anexos ovarianos, na gravidez, 447
 Torção dos anexos
 na gravidez, 447
 achados clínicos na, 447
 patogênese da, 447
 tratamento da, 447
 Torção ovariana, em crianças na pré-menarca, 599
 Toxicidade
 das cefalosporinas, 742
 das penicilinas, 740
 dos anestésicos locais, 424q
 Toxoplasmose, 284-286
 achados clínicos na, 285-286
 complicações da, 286
 diagnóstico diferencial da, 286
 manifestações clínicas, 285q
 patogênese da, 284-285
 prevenção da, 285
 prognóstico, 286
 restrição de crescimento intrauterino devido a, 293
 tratamento da, 286
 TRA. Ver Tecnologias de reprodução assistida
 Trabalho de parto, 154-162
 achados clínicos, 156-157
 asma durante, manejo de, 478
 aumento de, 160, 946
 avaliando fatores durante, 157
 complicações de
 distocia, 342
 para a mãe, 161
 para o feto, 161
 indução de, 160-162, 160q
 com prostaglandinas vaginais, para aborto induzido, 945-946
 por instilação intramniótica, para aborto induzido, 945-946
 mecanismo de, 154-156, 155q
 descida, 155q, 156, 156f
 extensão, 155q, 156, 156f
 flexão, 155-156, 155f, 155q
 insinuação, 155, 155q, 156f
 rotação externa, 155q, 156, 157f
 rotação interna, 155q, 156, 156f
 métodos de amadurecimento cervical, 161
 métodos de indução, 161-162
 na gestação múltipla, 307-309, 308f
 patogênese, 154
 preparação fisiológica para, 154
 preparação para, 153
 pré-termo. Ver Trabalho de parto pré-termo
 primeiro estágio de, 157-158
 puerpério, 160. Ver também Puerpério
 segundo estágio de, 158-159
 terceiro estágio de, 159-160
 tratamento, 157
 Trabalho de parto pré-termo, 250-256
 achados clínicos no, 251-252
 complicações do, 252
 condução do trabalho de parto e parto com, 255-256
 detecção do, 228
 diagnóstico diferencial, 252
 patogênese do, 250
 pH do cordão e gases sanguíneos e, 256
 prevenção do, 250, 251
 prognóstico do, 256, 256q
 tratamento do, 252-256, 252q
 antibióticos no, 255
 corticosteroides no, 253
 repouso na cama no, 253
 tocólise no, 253-255, 254q
 Tração labial, em criança na pré-menarca, 585
 Tranquilizantes, uso obstétrico dos, 417
 Transferência de embrião, 923, 923q
 Transferência intrafalopiana de gametas, 924-925
 Transferência intratubária de zigoto (ZIFT), 925
 Transfusão de sangue, 545
 para coagulação intravascular disseminada, 407
 para hemorragia pós-parto, 356
 para histerectomia, 786
 preparação pré-parto para, 350
 Transição da menopausa, 948
 Translocações, 73, 76q
 Translucência nual, na gravidez de alto risco, 227
 Transplante de medula óssea, para doença da célula falciforme, na gravidez, 548

- Transplante renal, na gravidez, 491-492
- Transporte ativo, placentário, 175
- Transporte placentário, 175-176
de fármacos, 175-176
mecanismos do, 175
- Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), violência doméstica e, 972
- Transtornos alimentares, 605
maternos, restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
- Traquelectomia, radical, para o câncer cervical, 826
- Trato falciforme, 547
- Trato gastrointestinal
complicações pós-operatórias de, 764-765
constipação, 765
diarreia, 765
íleo, 764
histerectomia e, 786
lesão cirúrgica do, 761
materno, durante a gravidez, 168-169
cavidade oral e, 168
esôfago e estômago e, 168-169, 168f
fígado e, 169
intestinos e, 169, 169f
mudanças anatômicas e, 168
vesícula biliar e, 169
- Trato reprodutivo, mudanças associadas com a menopausa, 952-953
- Trato urinário
embriologia do, 40, 41f, 42q
lesão cirúrgica do, 760-761
da bexiga, 760-761
ureteral, 761
lesões laparoscópicas do, 777-778
materno, durante o período de pós-parto, 192
mudanças associadas com a menopausa, 953
- Trauma
à bexiga, cirúrgico, com histerectomia, 791
abdominal, tratamento laparoscópico do, 777
cervical, 649-650
amputação da cérvix, 650
complicações do, 650
estenose cervical devido a, 650
lacerações, 649-650
perfurações, 650
ulcerações, 650
com laparoscopia, 777
descolamento da placenta e. *Ver* Descolamento da placenta
intestinal
com histerectomia, 791
com laparoscopia, 777
lesão no nascimento, com o parto pélvico, 319
materno, na gravidez, 453
aborto espontâneo e, 236
patogênese de, 453
tratamento de, 453
neurológico, cirúrgico, 762
perineal, gestação com feto grande para a idade gestacional associada com, 300
ureteral, cirúrgico, 761
urinário, com laparoscopia, 777
vaginal, em crianças na pré-menarca, 596, 597f
vascular
cirúrgico, 761-762
de vasos principais, 761-762
hemorragia e, 762
- Trauma abdominal, tratamento laparoscópico de, 777
- Trauma perineal, 300
- TRH (hormônio liberador de tiroxina), secreção de prolactina e, 116, 118q
- Triade de Virchow, 551
- Triângulo de Hesselbalch, 16, 17
- Triângulo de Scarpa, 17
- Trichomonas vaginalis*. *Ver* Tricomoníase, vaginal
- Tricomoníase
durante a gravidez, 148
sexualmente transmitida, 711-712
tratamento da, 655
vaginal, 641-642, 641f
achados clínicos na, 641-642
patogênese da, 641
tratamento da, 642, 642q, 747
- Trigêmeo(s), 302
- Trigêmeos monozigóticos, 302
- Trigêmeos trizigóticos, 302
- Trígono vesical, 51, 56
- Trimetoprima sulfametoxazol (TMP-SMX), 748
atividade antimicrobiana, 748
farmacocinética, 748
para listeria, 289
para o granuloma inguinal, 706
toxicidade e efeitos colaterais, 748
uso clínico, 748
- Trissomia, 75, 76q
diagnóstico pré-natal da, 79
restrição de crescimento intrauterino devido a, 293
- Tristeza do pós-parto, 201
- Trofoblasto, 171
- Troglitazona, para hirsutismo, 909
- Trombectomia, para a trombose da veia profunda, 763
- Trombocitopenia
associada à gravidez, 170
gestacional, 550
- Trombocitopenia associada com a gravidez, 170
- Trombocitopenia gestacional na gravidez, 550
- Trombocitopenia incidental da gravidez, 550
- Tromboembolismo
como complicação da terapia de reposição de estrogênio, 965
complicações pós-operatórias, 763-764
na gravidez, 551-552
profilaxia do, para histerectomia, 785-786
pulmonar, 401-404
achados clínicos de, 402-403
diagnóstico diferencial de, 403
patogênese de, 401
tratamento de, 403-404
venoso, 437
- Tromboembolismo venoso, pré-operatório, 754-756
- Trombofilias
abortamento recorrente devido a, 241
descolamento da placenta e, 311
- Tromboflebite
pélvica, séptica, na gravidez, 552-553
superficial, na gravidez, 551
- Tromboflebite pélvica séptica, na gravidez, 552-553
- Trombopprofilaxia, na gravidez, 437
- Trombose venosa profunda
na gravidez, 551
achados clínicos na, 551
diagnóstico de, 551-552
tratamento de, 552
pós-operatória, 763
achados clínicos em, 763
tratamento de, 763
- Trompas de Falópio, 34-35
anatomia de, 34-35
artérias e veias de, 35
linfáticos de, 35
paredes de, camadas de, 35
- TTP (tempo de tromboplastina parcial), 406
- Tuba(s) uterina(s), 3f, 51. *Ver também* Tubas uterinas
abscessos tubo-ovarianos da, 723-725
anomalias congênitas da, 53
ausência de, 54
ausência parcial da, 54
imagem da, 578-579
oclusão da, fator de infertilidade feminina e, 887
óstio da, 49, 51
tumores benignos da, 670
adenomatoídes, 670
císticos, 670, 670f
epiteliais, 670
- Tubária
esterilização, 204, 778-779, 778q, 780f-782f
gravidez, 242
- Tubérculo do seio, 42q, 51
- Tubérculo genital, 42q, 62, 65f
anomalias de desenvolvimento de, na hiperplasia adrenal congênita, 90-91
atresia de, 65
- Tubérculo mülleriano, 42q, 51
- Tubérculo paramesonéfrico, 42q, 51
- Tubérculo sinusal, 42q, 51
- Tubérculos de Montgomery, aumento de, como sintoma da gravidez, 142
- Tuberculose
cervical, 656
congênita, 481
na gravidez, 480-482
achados clínicos na, 480-481
complicações, 481
manejo obstétrico e, 482
patogênese, 480
prognóstico, 482
tratamento de, 481-482

pélvica, 728-729, 729f
 achados clínicos na, 728-729
 complicações da, 729
 diagnóstico diferencial da, 729
 patogênese da, 728
 prevenção da, 728
 prognóstico da, 729
 tratamento da, 729
 Tuberosidade sacral, 12
 Túbulos coletores, embriologia de, 40
 Túbulos mesonéfricos, 42q
 epigenital, 40
 persistente, 50f
 Túbulos mesonéfricos epigenitais, 40
 Tumor trofoblástico de local placentário, 859, 861-862
 tratamento do, 868
 Tumor(es). *Ver* Neoplasia; *tumores específicos*
 Tumores abdominais, distinguindo de
 gestação múltipla, 305
 Tumores adenomatoídes, do oviducto, 670
 Tumores cutâneos, na gravidez, 504
 Tumores da célula da granulosa, 850
 Tumores da célula de Sertoli-Leydig,
 hirsutismo e, 904
 Tumores de Brenner, 668, 688f, 849
 Tumores de células claras, 668
 adenocarcinoma vaginal, 804, 804f
 carcinoma ovariano, 849
 Tumores de células germinativas, ovarianos.
 Ver Câncer ovariano, tumores de
 células germinativas
 Tumores de células hiliares
 hirsutismo e, 904
 ovariano, 669
 Tumores de células transicionais
 carcinomas ovarianos, 849
 epiteliais, 668, 668f
 Tumores do estroma da célula de Sertoli, 850
 Tumores do estroma do cordão sexual,
 ovariano, 669, 850
 Tumores do seio endodérmico, ovarianos,
 849-850
 Tumores endometrioides. *Ver também* Câncer
 endometrial; Neoplasia endometrial
 epitelial, 668, 668f
 ovariano, 849
 Tumores epiteliais
 de oviducto, 670
 ovarianos. *Ver* Câncer ovariano, epitelial
 Tumores mesodérmicos mistos malignos, 842,
 844-845, 844f
 Tumores mesonefroides, epiteliais, 668
 Tumores mistos da célula germinativa,
 ovariano, 850
 Tumores serosos
 cistoadenocarcinomas, ovarianos, 848
 epiteliais, 666, 667f
 Túnica albugínea, 47
 Túnica dartos labial, 23

U

Úlcera vulvar, 625-628
 investigação da, 628
 exame físico, 628
 história da paciente, 628

Úlcera(s)
 cervical, 650
 genital
 doenças sexualmente transmissíveis
 com. *Ver* Doenças sexualmente
 transmissíveis, com lesões vulvares
 e úlceras genitais
 vulvar. *Ver* Úlcera vulvar
 Úlceras genitais, doenças sexualmente
 transmitidas com. *Ver* Doenças
 sexualmente transmitidas, com
 lesões vulvares e úlceras genitais
 Ultrassonografia (US), 574-575
 anexial, na gravidez ectópica, 579, 580q
 com a apresentação pélvica, 320
 crescimento, na gravidez de alto risco, 230
 do peritônio, 580
 endometrial, 576
 fetal, na gravidez de alto risco, 228-229
 massas anexiais benignas *versus* malignas,
 663q
 na avaliação ginecológica, 571-572, 572f,
 573f
 na colelitíase, na gravidez, 440
 na doença trofoblástica gestacional,
 862-863, 863f
 na gestação múltipla, 305, 306f
 na gravidez ectópica, 244-245
 na infecção por citomegalovírus, 281-283
 na infecção por parvovírus, 268
 na infecção por vírus da varicela-zóster, 272
 na obstetrícia, 214-221
 avaliação materna, 219-220. *Ver*
 também Avaliação materna por
 ultrassonografia
 exame de primeiro trimestre, 214-216
 exame de segundo e terceiro trimestre,
 216-219. *Ver também* Exame fetal
 de segundo trimestre
 gêmeos dicoriónicos-diamnióticos,
 215, 215f
 gêmeos monócórionicos-diamnióticos,
 215, 215f
 gêmeos
 monócórionicos-monoamnióticos,
 215, 215f
 gêmeos unidos (gemelar imperfeita),
 215-216, 216f
 medida da translucência nugal fetal,
 216, 216f
 na determinação da idade gestacional,
 219
 na determinação da viabilidade da
 gravidez, 219-220, 220q
 rastreamento cromossômico, 216
 transabdominal, 215q
 transvaginal, 215q
 na pancreatite, na gravidez, 441
 na restrição de crescimento intrauterino,
 295
 na toxoplasmose, 286
 nas infecções associadas ao aborto, 727
 nas infecções pélvicas pós-operatórias,
 726-727
 no abortamento espontâneo, 238
 no diagnóstico de hirsutismo, 904

no fator de infertilidade feminina, 886
 no sangramento uterino anormal, 616, 616f
 no teste fetal anteparto, 230
 nos abscessos tubo-varianos, 724
 ovariano, 577-578
 para a determinação da idade gestacional,
 144
 para a estimativa do peso fetal, 294-295
 para câncer ovariano, 853q
 para confirmação de ovulação, 884
 pélvico, 575
 no carcinoma endometrial, 837-838
 prolapso do órgão pélvico e, 691-692
 teste para maturidade fetal usando, 144
 Ultrassonografia anexial, na gravidez ectópica,
 579, 580q
 Ultrassonografia com Doppler
 avaliação do bem-estar fetal, 218
 avaliação materna, 219-220
 na gravidez de alto risco, 230
 Ultrassonografia de crescimento, na gravidez
 de alto risco, 230
 Ultrassonografia em quatro dimensões, 220
 Ultrassonografia transvaginal (UST)
 na doença inflamatória pélvica, 721-723
 na gravidez ectópica, 579-580
 Ultrassonografia tridimensional, 220, 220f, 221f
 endometrial, 576
 Umbigo, 8
 Unhas, maternas, durante a gravidez, 170
 Unidade materna-placentária-fetal, 171-175
 função circulatória da, 172
 circulação fetoplacentária e, 172-173
 circulação uteroplacentária e, 172
 expansão do volume de plasma e
 mudanças na artéria espiral e, 172
 função endócrina da, 173-175
 secreções da unidade
 materna-placentária-fetal e, 173
 secreções fetoplacentárias e, 174-175
 secreções placentárias e, 173-174
 transporte placentário e, 175-176
 de fármacos, 175
 mecanismos de, 176
 Úraco, 30, 56
 Ureter(s), 30f, 31-32, 50f
 anatomia do, 31
 artérias e veias do, 31-32
 embriologia do, 40, 42
 lesão cirúrgica do, 761
 linfático do, 31
 nervos do, 31-32
 parede do, 31
 relações do, 32
 Uretra, 21f, 32
 anatomia da, 32
 anomalias congênitas da, 594
 artérias e veias da, 32
 embriologia da, 63
 esponjosa (peniana), 56
 exame da, 562
 feminina, embriologia da, 58, 58f, 59
 glândular, 58
 membranosa, 56
 nervos da, 32
 parede da, 32

prostática, 56
 relações da, 32
 Uretra esponjosa, 56
 Uretra glandular, 58
 Uretra membranosa, 56
 Uretra peniana, 56
 Uretra prostática, 56
 Uretrite, doenças sexualmente transmissíveis com, 712-715
 gonorreia, 712-714
 infecções por clamídia, 714-715
 Urgência urinária, 675q
 Urocultura, na avaliação ginecológica, 566-567
 Urofluxometria, na incontinência urinária, 678q
 US. *Ver* Ultrassonografia
 Uso de nicotina, durante a gravidez, 151
 Uso de tabaco
 materno, restrição de crescimento intrauterino associada com, 293
 neoplasia intraepitelial cervical e, 808
 UST. *Ver* Ultrassonografia transvaginal
 Útero, 3f, 30f, 32-34, 35f. *Ver também* verbetes Uterinas
 “tendão fundo de saco” do, 33
 agenesia do, 54
 anatomia do, 32-33
 anomalias do, 54, 592-593
 restrição de crescimento intrauterino e, 293
 artérias do, 34
 bicorne, 235f, 593
 ciclo menstrual e, 101-102, 102f
 corpo do, exame do, 563
 exame físico do, 146
 hilo do, 34
 imagem do, 575-576, 577q
 invólucro do, 190, 191f
 ligamento redondo do, 16, 34, 50f, 52
 ligamentos do, 33-34
 linfático do, 34
 mudanças no, na gravidez ectópica, 244
 paredes do, camadas do, 33
 posição e direção axial do, 33
 exame de pós-parto da, 205-206
 progesterona e, 110
 relações do, 33
 remoção cirúrgica do. *Ver* Histerectomia
 sensibilidade do, na endometrite, 361
 septado, 235f, 593
 tamanho do
 histerectomia e, 786
 para a determinação da idade gestacional, 144
 unicorno, 592, 593f
 veias do, 34
 Útero bicorno, 54, 55f, 235f, 593
 Útero didelfo, 54, 55f
 Útero septado, 235f, 593
 Útero subseptado, 54, 55f
 Útero unicorno, 592, 593f

V

Vacina para Tétano, Difteria, Coqueluche (dTpa), pós-parto, 203
 Vacinação contra *influenza*, pós-parto, 203-204

Vacinação para rubéola, pós-parto, 203
 Vacinações, maternas, 203-204
 Vagina, 21f, 30f, 36-37
 agenesia da, 59, 59f
 anatomia da, 36
 anomalias congênitas da, 59-60, 59f, 60f, 590-592
 artérias e veias da, 37
 ciclo menstrual e, 103
 em crianças na pré-menarca
 lesões da, 596, 597f
 sarcoma embrionário da, 598-599, 599f
 embriologia da, 59-61, 58f, 59
 extremidades nervosas na, 25q
 linfático da, 37
 mudanças no pós-parto na, 191-192
 nervos da, 37
 no recém-nascido, exame da, 584
 parede da
 estrutura da, 36
 relações da, 36-37
 tumores da, 598-599. *Ver também* Câncer vaginal
 vestíbulo da, 59, 62
 Vaginite, 710-712. *Ver também* Vulvovaginite
 atrófica, 643, 953-954
 terapia de reposição de estrogênio para, 968-969
 inflamatória, descamativa, 643
 química, 643
 sexualmente transmissível, 710-712
 tricomoniase, tratamento de, 747
 Vaginite atrófica, 643, 953-954
 achados clínicos na, 643
 terapia de reposição de estrogênio para, 967-969
 tratamento de, 643-644
 Vaginite inflamatória, descamativa, 643
 Vaginite química, 643
 Vaginoscopia, na criança na pré-menarca, 585, 586f
 Vaginose, bacteriana, 639-641, 710-711
 durante a gravidez, 149
 Vaginose bacteriana, 564-565, 639-641, 710-711
 achados clínicos na, 640
 complicações da, 640
 durante a gravidez, 149
 patogênese da, 639
 prevenção da, 640
 prognóstico da, 641
 tratamento de, 640-641, 641q, 747
 Valaciclovir, 749-750
 para o herpes genital, 626q, 702, 703
 Valdecocix, para dismenorreia, 614
 Valvopatias
 profilaxia com antibióticos, para a endocardite infecciosa, 755q
 profilaxia, para procedimentos obstétrico-ginecológicos, 755q
 Vancomicina, 747
 para a síndrome do choque tóxico, 730
 Varfarina
 para a trombose da veia profunda, 763

 para o tratamento da embolia pulmonar, 403-404
 potenciais efeitos fetotóxicos, 248q
 Varicoceles, 886
 Varicosidades
 na gravidez, 501
 vulvares, 632
 achados clínicos nas, 632
 tratamento das, 632
 Vasectomia, 781, 783, 784f
 Vasos pélvicos, embolização radiográfica dos, para a hemorragia de pós-parto, 353
 Vasos prévios
 achados clínicos, 315
 estudos de imagem, 316
 prognóstico dos, 316
 tratamento dos, 316
 Vasospasmo, da doença hipertensiva, na gravidez, 533-534
 Vazamento, placentário, 175
 Veia axilar, 4f
 Veia femoral, 4f
 Veia labial, posterior, 24
 Veia pudenda, externa, 24
 Veia safena, grande, 23
 Veias. *Ver também* veias específicas
 abdominais, 4, 4f
 da bexiga, 31
 das mamas, 121
 das tubas uterinas, 35
 do clitóris, 26
 do útero, 32
 do vestibulo, 27
 dos lábios menores, 24, 25f
 dos ureteres, 31-32
 pélvicas, 21-22
 uretrais, 32
 vaginais, 37
 varicose
 durante a gravidez, 150
 vulvares, 632
 Veias epigástricas, superficiais, 4f
 Veias toracoepigástricas, 4, 4f
 Veias varicosas
 durante a gravidez, 150
 vulvar, 632
 Verrugas genitais
 vaginal, 629f, 630q
 vulvar, 629
 Versão, 319-320, 326-327, 327f
 cefálica, externa, 319-320
 podálica, interna, 319, 326-327, 327f
 Versão cefálica, externa, 319-320
 aloimunização Rh associada com, 263
 Versão cefálica externa, 319-320
 Versão podálica, interna, 319, 326-327, 327f
 Versão podálica interna, 319, 326-327, 327f
 Vesícula vitelina, 45f
 Vesículas seminais, 45f
 Vesiculosa, 50f
 Vestíbulo da vagina, 23f, 59, 62
 anatomia do, 26-27
 artérias do, 27
 bulbo do, 28f
 glândulas do, 27
 linfático, 27

- nervos do, 27
 - veias do, 27
 - Viagem, durante a gravidez, 153
 - Vias aéreas, exame de, no recém-nascido, 182
 - Vídeo cistouretrógrafia, no prolapso do órgão pélvico, 692
 - Vilite, crônica, 293
 - Violência doméstica, 971-973
 - achados clínicos de, 972
 - diagnóstico diferencial de, 972-973
 - prevenção de, 972
 - tratamento, 973
 - Violeta de genciana, para candidíase vulvovaginal, 639
 - Vitamina D, para a osteoporose, 958
 - Vitamina K
 - antagonistas, para o tromboembolismo venoso, 753-756
 - para os recém-nascidos, 183
 - Volume plasmático, expansão do, unidade materna-placentária-fetal e, 172
 - Volume sanguíneo, materno
 - durante a gravidez, 163, 164f
 - durante o período pós-parto, 194, 194f
 - Volume sistólico, materno, durante a gravidez, 163, 164f
 - Volumes pulmonares, materno, durante a gravidez, 166
 - Voriconazol, 749
 - Vulva, 22-28
 - anatomia da
 - dos lábios menores, 22-24, 23f. *Ver também* Lábios menores
 - dos músculos, 27-29, 28f
 - do clitóris, 26. *Ver também* Clitóris
 - do vestibulo, 26-27. *Ver também* Vestíbulo
 - no recém-nascido, exame da, 584
 - Vulvite diabética, 633
 - Vulvodínia, 635-638, 635q
 - não provocada generalizada, 637
 - provocada generalizada, 635-637
 - achados clínicos na, 636
 - complicações da, 636
 - diagnóstico diferencial da, 636
 - patogênese da, 635-636, 636f
 - prognóstico da, 637
 - tratamento da, 637, 637f
 - Vulvovaginite
 - diagnóstico diferencial da, 960-961
 - em crianças na pré-menarca, 594, 594q
- Z**
- Zidovudina, para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 720
 - ZIFT (Transferência intratubária de zigoto), 925
 - Zona fetal, 173